

Signifikante Bakteriurie der Katze:
Prävalenz bakterieller Spezies und antimikrobieller Resistenzen
über fünf Jahre (2009-2014)

von Svenja Teichmann-Knorrn

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Signifikante Bakteriurie der Katze:
Prävalenz bakterieller Spezies und antimikrobieller Resistenzen
über fünf Jahre (2009-2014)

von Svenja Teichmann-Knorrn
aus Frankfurt am Main

München 2018

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Tag der Promotion: 27. Juli 2018

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT: SIGNIFIKANTE BAKTERIURIE DER KATZE.....	2
1.	Epidemiologie	2
1.1.	Prävalenz von Harnwegsinfektionen	2
1.2.	Prävalenz der subklinischen Bakteriurie.....	3
1.3.	Prädisponierende Faktoren.....	3
2.	Pathogenese	5
2.1.	Natürliche Abwehrmechanismen.....	5
2.2.	Bakterielle Virulenzfaktoren.....	6
3.	Pathogene.....	8
4.	Klassifikation von Harnwegsinfektionen.....	9
4.1.	Obere und untere Harnwegsinfektionen	10
4.2.	Unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen.....	10
4.3.	Anhaltende und wiederkehrende Harnwegsinfektionen	11
4.3.1.	Persistierende Harnwegsinfektionen.....	11
4.3.2.	Superinfektionen	11
4.3.3.	Wiederaufflammende Harnwegsinfektionen	11
4.3.4.	Neuinfektionen.....	11
4.4.	Sonderformen der Zystitis.....	12
4.4.1.	Emphysematöse Zystitis	12
4.4.2.	Enkrustierende Zystitis	12
4.4.3.	Polypoide Zystitis	12
5.	Klinische Veränderungen.....	13
5.1.	Klinische Symptome einer Infektion des unteren Harntraktes	13
5.2.	Klinische Symptome einer Infektion des oberen Harntraktes	13
6.	Diagnose	13
6.1.	Urinuntersuchung.....	14
6.1.1.	Uringewinnung und –lagerung	14
6.1.2.	Urinspezifisches Gewicht, Teststreifen und Sedimentuntersuchung.....	15
6.1.3.	Kultureller Erregernachweis	16

6.1.4.	Antibiogramm	16
7.	Therapie	17
7.1.	Antibiotische Therapie	17
7.1.1.	Antibiotische Therapie der sporadischen Zystitis	18
7.1.2.	Antibiotische Therapie der komplizierten Harnwegsinfektion	18
7.1.3.	Antibiotische Therapie der subklinischen Bakteriurie	19
7.1.4.	Dauer der antibiotischen Therapie	21
7.1.5.	Therapiekontrollen	21
7.2.	Maßnahmen bei wiederkehrenden Harnwegsinfektionen	21
7.2.1.	Prophylaktische antibiotische Therapie	22
7.2.2.	Ergänzende Therapien	22
III.	PUBLIKATION	25
IV.	DISKUSSION	34
V.	ZUSAMMENFASSUNG	46
VI.	SUMMARY	47
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	48
VIII.	DANKSAGUNG	69

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AmoxiClav	Amoxicillin Clavulansäure
CNE	Chronische Nierenerkrankung
D. mellitus	Diabetes mellitus
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
GAG-Schicht	Glykosaminoglykanschicht
HPF	High power field (Hauptgesichtsfeld)
KBE	Koloniebildende Einheiten
MHK	Minimale Hemmkonzentration
ml	Milliliter
spp.	Spezies
TSO	Trimethoprim-Sulfonamid
UPEC	Uropathogene <i>Escherichia coli</i>
USG	Urinspezifisches Gewicht
z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Bei Harnwegsinfektionen handelt es sich um die Anheftung, Multiplikation und Persistenz von Infektionserregern im normalerweise sterilen Harntrakt (SYKES, 2013). Während man früher davon ausging, dass weniger als drei Prozent der Katzen mit klinischen Symptomen einer Erkrankung der unteren Harnwege an einer bakteriellen Harnwegsinfektion leiden (KRUGER et al., 1991; LEKCHAROENSUK et al., 2001), haben aktuellere Studien eine deutlich höhere Prävalenz von 8 – 19 % nachgewiesen (GERBER et al., 2005; SAEVIK et al., 2011; DORSCH et al., 2014). Bei der subklinischen Bakteriurie kann eine signifikante Anzahl an Bakterien im Urin eines Patienten ohne klinische Symptome einer Harnwegsinfektion isoliert werden (NICOLLE et al., 2005). Die Prävalenz bei Katzen liegt, je nach untersuchter Studienpopulation, bei 1 – 29 % (LITSTER et al., 2009; EGGERTSDOTTIR et al., 2011).

Harnwegsinfektionen sind ein häufiger Grund für den Einsatz von Antibiotika. Um einen möglichst guten Therapieerfolg zu erzielen und der Entstehung von Resistenzen vorzubeugen, sollten Antibiotika basierend auf den Ergebnissen der bakteriologischen Kultur und des Resistenztests ausgewählt werden. Es gibt allerdings Situationen, wie zum Beispiel (z. B.) eine akute Pyelonephritis oder Urosepsis, in denen die antibiotische Therapie sofort gestartet werden muss. Zur empirischen Therapie von Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen sollten Antibiotika mit einem engen Wirkspektrum verwendet werden. Eine internationale Gruppe veterinärmedizinischer Spezialisten hat 2011 Richtlinien zur antibiotischen Behandlung von Hunden und Katzen mit Harnwegsinfektionen veröffentlicht (WEESE et al., 2011). Es ist nicht bekannt, ob diese Richtlinien in unterschiedlichen geographischen Regionen gleichermaßen anwendbar sind und ob sich Resistenzen in den letzten Jahren verändert haben.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Prävalenzen bakterieller Isolate bei Katzen mit signifikanter Bakteriurie. Zusätzlich wurde die Entwicklung der Antibiotikaresistenzen über fünf Jahre untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer früheren Studie, die die Bakterienprävalenz bei Katzen mit signifikanter Bakteriurie und deren Resistenzen in den vorangegangenen zehn Jahren an dem gleichen Institut untersucht hat, verglichen (DORSCH et al., 2015).

II. LITERATURÜBERSICHT: SIGNIFIKANTE BAKTERIURIE DER KATZE

1. Epidemiologie

Bei Harnwegsinfektionen handelt es sich um die Anheftung, Multiplikation und Persistenz eines Infektionserregers im normalerweise sterilen Harntrakt. Infolge der Gewebsinvasion kommt es zu einer Entzündung, die mit klinischen Symptomen einhergeht (SYKES, 2013). Die häufigste Ursache von Harnwegsinfektionen sind Bakterien. Pilze sind in unter einem Prozent der Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen beteiligt (LING et al., 2001; PRESSLER et al., 2003; JIN und LIN, 2005). Die Prävalenz von Viren, Algen und Protozoen ist unbekannt.

Die asymptomatische Bakteriurie ist definiert als die Isolation von Bakterien in einer adäquat gewonnenen Urinprobe von einem Patienten ohne klinische Symptome einer Harnwegsinfektion (NICOLLE et al., 2005). Dies ist in der Humanmedizin bei gesunden Frauen sowie bei Männern und Frauen mit prädisponierenden Erkrankungen beschrieben (NICOLLE, 2003). Auch Katzen ohne Symptome einer Harnwegsinfektion können positive Urinkulturen haben (BAILIFF et al., 2008; LITSTER et al., 2009; WHITE et al., 2016; PUCHOT et al., 2017). Hierfür finden sich in der Literatur neben dem Begriff asymptomatische Bakteriurie auch andere Bezeichnungen, wie z. B. okkulte Harnwegsinfektion oder subklinische Bakteriurie.

1.1. Prävalenz von Harnwegsinfektionen

Bislang ging man davon aus, dass Katzen deutlich seltener an Harnwegsinfektionen leiden als Hunde. Während etwa 14 % der Hunde einmal im Leben eine Harnwegsinfektion haben, wiesen ältere Studien bei unter drei Prozent der Katzen mit klinischen Symptomen einer Erkrankung der unteren Harnwege eine bakterielle Infektion nach (KRUGER et al., 1991; LEKCHAROENSUK et al., 2001; LING et al., 2001). Allerdings dokumentierten aktuellere europäische Studien mit 8 – 19 % eine deutlich höhere Prävalenz (GERBER et al., 2005; BAILIFF et al., 2006; MAYER-ROENNE et al., 2007; SAEVIK et al., 2011; DORSCH et al., 2014).

1.2. Prävalenz der subklinischen Bakteriurie

Die Prävalenz der subklinischen Bakteriurie unterscheidet sich je nach Studienpopulation sehr stark. Eine norwegische Studie hat nur bei einer von 108 gesunden Katzen eine subklinische Bakteriurie festgestellt (EGGERTSDOTTIR et al., 2011). Die Studienpopulation war allerdings mit einem Durchschnittsalter von 4,4 Jahren vergleichsweise jung. In einer weiteren Studie mit jungen gesunden Katzen lag die Prävalenz bei 4,5 % (LEES et al., 1984). Zwei andere Studien, bei der sowohl gesunde als auch kranke Katzen unterschiedlichen Alters eingeschlossen wurden, wiesen bei 6,2 % und 28,8 % eine subklinische Bakteriurie nach (LITSTER et al., 2009; PUCHOT et al., 2017). In einer weiteren Studie wurden bei 67 nicht-azotämischen Katzen ohne klinische Symptome einer Harnwegsinfektion über einen Zeitraum von drei Jahren fünf Urinproben pro Katze kultiviert. In dieser Studie lag, je nach Untersuchungszeitpunkt, bei 10 – 13 % der Katzen eine subklinische Bakteriurie vor (WHITE et al., 2016).

1.3. Prädisponierende Faktoren

Wie bei anderen Spezies auch, sind weibliche Katzen häufiger von signifikanter Bakteriurie betroffen als männliche (BAILIFF et al., 2006; DORSCH et al., 2015; WHITE et al., 2016; PUCHOT et al., 2017). Weibliche Katzen haben sogar ein 21fach höheres Risiko einer subklinischen Bakteriurie als männliche (WHITE et al., 2016). Dies kann teilweise durch die vergleichsweise kurze und weite Urethra erklärt werden (BAILIFF et al., 2006; STIFFLER et al., 2006). Zusätzlich hemmt das zinkhaltige, bakteriostatische und bakterizide Prostatasekret männlicher Tiere die bakterielle Kolonisierung (YOUMANS et al., 1938). Das Risiko an einer Harnwegsinfektion zu erkranken nimmt mit steigendem Alter zu (LEKCHAROENSUK et al., 2001; LITSTER et al., 2009). Weibliche Katzen mit einem Alter von über zehn Jahren leiden häufiger an einer Harnwegsinfektion (LEKCHAROENSUK et al., 2001; DORSCH et al., 2014). Ebenso wie die Prävalenz von Harnwegsinfektionen steigt die Prävalenz subklinischer Bakteriurie bei weiblichen Katzen mit dem Alter (MAYER-ROENNE et al., 2007; BAILIFF et al., 2008; WHITE et al., 2013). Eine vergleichbare Altersassoziation konnte bei männlichen Tieren nicht nachgewiesen werden. Eine deutsche Studie konnte eine Rasseprädisposition bei Persern und eine amerikanische Studie bei Abessinierkatzen nachweisen, in anderen Studien waren dagegen keine Rassen überrepräsentiert (LEKCHAROENSUK et al., 2001; SAEVIK et al., 2011;

MARTINEZ-RUZAFÁ et al., 2012; DORSCH et al., 2015). Tiere mit einem niedrigen Körpergewicht sind häufiger von Harnwegsinfektionen betroffen (BAILIFF et al., 2006). Außerdem ist ein niedriges urinspezifisches Gewicht (USG) assoziiert mit einer steigenden Prävalenz von Harnwegsinfektionen (MARTINEZ-RUZAFÁ et al., 2012).

Über 80 % der Katzen mit einer positiven Urinkultur leiden an prädisponierenden Begleiterkrankungen (LITSTER et al., 2009; MARTINEZ-RUZAFÁ et al., 2012; DORSCH et al., 2015). Zu den lokalen prädisponierenden Faktoren gehören vor allem Urolithen, eine vorangegangene Katheterisierung, perineale Urethrostomie, neurogene Harnabsatzstörungen und Harnblasentumore (GRIFFIN und GREGORY, 1992; BAILIFF et al., 2005; BASS et al., 2005; DORSCH et al., 2016). Das Risiko einer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion ist bei Dauerkathetern höher als bei einmaliger Katheterisierung (BARSANTI et al., 1985; SAINT und LIPSKY, 1999). Die Verwendung von geschlossenen Systemen hat zu einer deutlichen Reduktion Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen geführt, da das Aufsteigen von Bakterien im Katheterlumen weitestgehend verhindert wird (KUNIN und MCCORMACK, 1966; STAMM, 1975). Dennoch können Pathogene entlang der extraluminalen Katheteroberfläche aufsteigen (NICKEL et al., 1992). Je länger der Katheter liegt, desto höher ist die Gefahr von Katheter-assoziierten Infektionen (SAINT und LIPSKY, 1999). Trotz sorgfältiger Katheterpflege und Verwendung eines geschlossenen Systems haben nach 48-stündiger Katheterisierung 22 – 33 % der Katzen eine positive Urinkultur (HUGONNARD et al., 2013; DORSCH et al., 2016). Da es bei Urethraobstruktionen zum vesikoureteralen Reflux kommt, kann es bei gleichzeitigem Vorliegen einer Harnwegsinfektion zum Rückfluss von infiziertem Urin in die Nieren kommen, wodurch die Entstehung einer Pyelonephritis begünstigt wird (SCHAER et al., 1992; NORTH et al., 2010). Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen ist bei Katzen mit perinealer Urethrostomie mit 22 – 53 % sehr hoch (GRIFFIN und GREGORY, 1992; BASS et al., 2005; CORGOZINHO et al., 2007). Über 60 % der betroffenen Katzen haben mehrfach wiederkehrende Harnwegsinfektionen (BASS et al., 2005).

Die wichtigsten prädisponierenden metabolischen Begleiterkrankungen sind chronische Nierenerkrankung (CNE), Hyperthyreose und Diabetes mellitus (D. mellitus). Eine signifikante Bakteriurie konnte bei 22 % der Katzen mit CNE und 12 – 13 % der hyperthyreoten sowie diabetischen Katzen nachgewiesen werden

(BAILIFF et al., 2006; MAYER-ROENNE et al., 2007). Ein großer Anteil der betroffenen Katzen ist allerdings subklinisch. Nur 28 % der Katzen mit CNE und 44 % der Katzen mit *D. mellitus* haben klinische Symptome einer Harnwegsinfektion (BAILIFF et al., 2006; WHITE et al., 2013). In einer Untersuchung von hyperthyreoten Katzen zeigte keine der neun Katzen mit Bakteriurie klinische Symptome einer Harnwegsinfektion (MAYER-ROENNE et al., 2007).

Zusätzlich können bestimmte Medikamente für das Auftreten von Harnwegsinfektionen prädisponieren. Hierzu gehören neben Immunsuppressiva auch Antibiotika (IHRKE et al., 1985). In einer humanmedizinischen Studie erhöhte die Antibiotikaaanwendung das Risiko einer Harnwegsinfektion innerhalb der folgenden vier Wochen um das Drei- bis Sechsfache (MCLAUGHLIN und CARSON, 2004).

2. Pathogenese

Die Entstehung und der Schweregrad von Harnwegsinfektionen sind sowohl von natürlichen Wirtsabwehrmechanismen als auch von bakteriellen Virulenz- und Fitnessfaktoren abhängig.

Bislang ist sowohl in der Human- also auch in der Tiermedizin unklar, warum einige Individuen eine asymptomatische beziehungsweise subklinische Bakteriurie und andere eine symptomatische Harnwegsinfektion entwickeln. Auch hier ist anzunehmen, dass sowohl bakterielle Virulenzfaktoren als auch unterschiedliche Wirtsreaktionen eine Rolle spielen. Außerdem werden genetische Unterschiede zwischen Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie und symptomatischer Harnwegsinfektionen vermutet (SVANBORG und GODALY, 1997).

2.1. Natürliche Abwehrmechanismen

Durch eine Vielzahl an Abwehrmechanismen ist der Harntrakt gesunder Katzen gegenüber bakterieller Migration und Kolonisation sehr widerstandsfähig (BARTGES, 2005; LITSTER et al., 2011). Zu den wichtigsten Abwehrmechanismen gehören eine vollständige Blasenentleerung beim Urinabsatz, eine normale Mikrobiota, eine physiologische Anatomie, verschiedene antimikrobielle Eigenschaften des Urins und systemische Immunkompetenz

(SCHAEFFER, 2001; OELSCHLAEGER et al., 2002; LITSTER et al., 2011). Nur bei einer transienten oder permanenten Einschränkung der Abwehrmechanismen kann es zur Adhäsion, Multiplikation und Persistenz von Erregern kommen (SCHAEFFER, 2001).

Die physiologische Mikrobiota konkurriert mit pathogenen Organismen um Nährstoffe und interferiert um die Adhäsion an epithelialen Rezeptoren. Zu den wichtigen anatomischen Eigenschaften gehören eine adäquate Länge der Urethra, ureterale und urethrale Peristaltik, die zu einem unidirektionalen Urinfluss führen, Bakterien-fangende longitudinale Falten in der proximalen Urethra, urethrale Hochdruckzonen und prostatische Sekretion (SCHAEFFER, 2001; LITSTER et al., 2011). Die Urogenitalschleimhaut hat zur Abwehr von Pathogenen intrinsische antimikrobielle Eigenschaften und eine Glykosaminoglykanschicht (GAG-Schicht). Die GAG-Schicht ist stark hydrophil, so dass sich ein wässriger Überzug auf der Schleimhautoberfläche bildet. Diese Wasserschicht dient als Barriere zwischen Übergangsepithel und stark reizendem Urin (SCHAEFFER, 2001). Die GAG-Schicht kann durch Urolithen, Neoplasien oder Kontakt zu irritierenden Substanzen, wie Cyclophosphamid, geschädigt werden, wodurch Harnwegsinfektionen begünstigt werden (SCHAEFFER, 2001). Die Exfoliation von Urothelzellen kann bei Entzündung deutlich gesteigert werden, und somit zur Elimination von bakteriellen Erregern beitragen (MULVEY, 2002). Zusätzlich verhindern antimikrobielle Eigenschaften des Urins eine bakterielle Kolonisierung. Feliner Urin hat aufgrund der hohen Konzentration eine sehr hohe Osmolalität und einen hohen Gehalt an Harnstoff, organischen Säuren, Kohlenhydraten mit geringem Molekulargewicht, Tamm-Horsfall-Mukoproteinen und antimikrobiellen Peptiden (LEES und ROGERS, 1986; BLANCO und BARTGES, 2001; SCHAEFFER, 2001; BARTGES, 2005). Der hoch konzentrierte Urin ist eine mögliche Erklärung für die niedrige Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei jungen Katzen.

2.2. Bakterielle Virulenzfaktoren

Bakterielle Virulenz- und Fitnessfaktoren ermöglichen die Kolonisierung und Invasion des Harntraktes.

Uropathogene *Escherichia coli* (UPEC) besitzen viele Virulenzfaktoren, wie Hämolysine, fimbriale Adhesine, Eisen-Sequestrierungssysteme und Toxine

(GUYER et al., 2001). Hämolysine führen nicht nur zur Lyse von Erythrozyten, sondern auch von Leukozyten, Endothelzellen und renalen Epithelzellen (SIQUEIRA et al., 2009). Die Virulenzfaktoren sind genetisch auf Pathogenitätsinseln codiert. Diese können durch horizontalen Gentransfer leicht verbreitet werden (OELSCHLAEGGER et al., 2002). Virulenzfaktoren beeinflussen neben der Schwere der Infektion auch deren Lokalisation (OELSCHLAEGGER et al., 2002). P-Fimbrien konnten beispielsweise bei 80 % der Pyelonephritis-auslösenden Isolate nachgewiesen werden, während diese Moleküle bei nur 22 % der Zystitis-auslösenden Isolate und bei 15 % der Isolate einer asymptomatischen Bakteriurie vorhanden waren (LANE und MOBLEY, 2007; VEJBORG et al., 2011). Das Eindringen von Bakterien in Blasenepithelzellen führt normalerweise zu deren Apoptose und Exfoliation. Einige *Escherichia coli* (*E. coli*) sind allerdings in der Lage in tiefere Schichten einzudringen und sich dort anzusiedeln (SCHILLING et al., 2001; MULVEY, 2002). Dies kann dazu führen, dass die Erreger trotz adäquater Antibiotikatherapie in der Harnblasenwand persistieren und im Urin kulturell nicht nachweisbar sind (SCHILLING et al., 2001).

Auch andere Uropathogene besitzen eine Vielzahl an Virulenzfaktoren. *Proteus mirabilis* beispielsweise hydrolysiert mit Hilfe des Enzyms Urease Harnstoff zu Kohlenstoffdioxid und Ammoniak, was zur Alkalisierung des Urins und damit zur Ausfällung polyvalenter Anionen und Kationen führt. Dies wiederum resultiert in einer Steinbildung und damit verbundenen Komplikationen wie z. B. Obstruktion der harnableitenden Wege (GRIFFITH et al., 1976; COKER et al., 2000; ARMBRUSTER et al., 2018). Insbesondere bei katheterisierten Patienten führt die Ausfällung von Kristallen gemeinsam mit oberflächlichen Zellorganellen wie Fimbrien und anderen Adhäsinen zur schnellen Biofilmformation, wodurch *Proteus mirabilis* sowohl den natürlichen Abwehrmechanismen des Wirtes als auch der Antibiotikawirkung entgeht (SABBUBA et al., 2003; ARMBRUSTER et al., 2018). Außerdem sind viele *Proteus* Stämme durch ihre Begeißelung aktiv beweglich und somit in der Lage in direkten Kontakt mit der Wirtszelle zu kommen (ALLISON et al., 1992; MOBLEY et al., 1996). Mit Hilfe weiterer Virulenzfaktoren, wie Hämolysinen und Autotransportern, dringen diese Isolate in Blasenepithelzellen ein und führen durch zytotoxische Agglutinine und Hämolysine zu Zelllyse und damit zu einem signifikanten Epithelschaden (ALAMURI et al., 2009; ALAMURI et al., 2010).

3. Pathogene

Harnwegsinfektionen werden meistens durch Bakterien der physiologischen Flora des distalen Urogenitaltraktes und des Darmtraktes verursacht. In der Regel kommt es zur Migration von Mikroorganismen aus dem distalen Urogenitaltrakt in die normalerweise sterile proximale Urethra und die Harnblase. So können beispielsweise *E. coli*, die eine Harnwegsinfektion verursachen, häufig auch aus dem Kot desselben Tieres isoliert werden (JOHNSON et al., 2008b). Eine hämatogene Streuung tritt nur selten auf. Über 85 % der Harnwegsinfektionen bei Katzen werden von einer einzelnen Spezies ausgelöst, zwei unterschiedliche Uropathogene können bei etwa 13 % nachgewiesen werden (GERBER et al., 2005; LITSTER et al., 2007; LITSTER et al., 2009; WHITE et al., 2013; MARQUES et al., 2016). Infektionen mit mehreren Erregern treten häufiger bei Patienten mit Harnkathetern (27 %) oder anderen lokalen Begleiterkrankungen (20 %) auf (DORSCH et al., 2016).

Escherichia coli ist mit 40 – 67 % der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen der Katze (LITSTER et al., 2007; BAILIFF et al., 2008; MARTINEZ-RUZAFÁ et al., 2012; DORSCH et al., 2015; MARQUES et al., 2016). Außerdem werden bei Katzen mit signifikanter Bakteriurie oft *Streptococcus* Spezies (spp.) (2 – 19 %), *Enterococcus* spp. (7 – 21 %) und *Staphylococcus* spp. (8 – 23 %) isoliert (LITSTER et al., 2007; BAILIFF et al., 2008; MARTINEZ-RUZAFÁ et al., 2012; DORSCH et al., 2015; MARQUES et al., 2016). *Enterococcus* spp. hatten als intestinale Kommensale früher nur eine geringe klinische Bedeutung. In den letzten Jahren sind sie aber, unter anderem aufgrund der vielen Resistenzen, zu einem der wichtigsten Auslöser nosokomialer Infektionen geworden (BONTEN et al., 2001; REYES et al., 2016). *Enterococcus faecalis* hat intrinsische Resistenzen gegenüber Beta-Laktamen, Cephalosporinen, Trimethoprim-Sulfonamid (TSO), Aminoglykosiden, Lincosamiden und Fluorchinolonen (HOLLENBECK und RICE, 2012). Bei der Interpretation von *in vitro* Resistenztests ist unbedingt zu beachten, dass Cephalosporine, Clindamycin und TSO *in vitro* wirksam gegenüber *Enterococcus faecalis* erscheinen können, dies *in vivo* aber nicht sind (PAPICH, 2016). Zusätzlich formen *Enterococcus* spp. Biofilme und entgehen so der Antibiotikawirkung (REYES et al., 2016).

Bei Katzen mit subklinischer Bakteriurie werden mit 30 – 50 % auffallend häufig *Enterococcus* spp. nachgewiesen (LITSTER et al., 2009; EGGERTSDOTTIR et al., 2011; PUCHOT et al., 2017).

Sowohl Viren als auch Mykoplasmen werden als potentielle Auslöser von Erkrankungen der unteren Harnwege diskutiert. Bislang konnte allerdings weder eine erhöhte Prävalenz von Virusinfektionen bei Katzen mit klinischen Symptomen einer unteren Harnwegserkrankung nachgewiesen werden, noch gelang es, derartige Symptome durch experimentelle Infektionen auszulösen (KRUGER et al., 1990; KRUGER und OSBORNE, 1990).

4. Klassifikation von Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen können nach Häufigkeit, Lokalisation, Komplexität und nach therapeutischem Ansprechen eingeteilt werden (WEESE et al., 2011).

Unkomplizierte oder sporadische Zystitis	Sporadische bakterielle Infektion der Harnblase bei einem ansonsten gesunden Tier mit physiologischer Anatomie und Funktion des Harntraktes
Komplizierte Harnwegsinfektion	Bakterielle Harnwegsinfektion bei einem Tier mit <ul style="list-style-type: none">• anatomischer und/oder funktioneller Anomalie des Harntraktes• einer Begleiterkrankung, die für persistierende, rezidivierende oder wiederkehrende Harnwegsinfektionen prädisponiert• mehr als drei Harnwegsinfektionen innerhalb von zwölf Monaten
Wiederkehrende Harnwegsinfektion	Drei oder mehr Harnwegsinfektionen innerhalb von zwölf Monaten
Wiederaufflammende Harnwegsinfektion	Isolation des gleichen Mikroorganismus innerhalb von sechs Monaten nach scheinbarer Elimination der Infektion und Therapie zwischen den beiden positiven Urinkulturen

Neuinfektion	Isolation eines anderen Mikroorganismus innerhalb von sechs Monaten nach einer überstandenen Infektion
--------------	--

4.1. Obere und untere Harnwegsinfektionen

Bezüglich der Lokalisation kann zwischen Infektionen des oberen (Pyelonephritis, Ureteritis) und des unteren Harntraktes (Zystitis, Urethritis, Prostatitis, Vaginitis) unterschieden werden. Selbstverständlich kann mehr als ein Organ betroffen sein. Hierbei erhöht die Infektion eines Teils des Harntraktes die Wahrscheinlichkeit, dass ein weiterer Teil ebenso infiziert ist (THILAGAR et al.; TESKE et al., 2002). Da Harnblase und Urethra extrem eng miteinander assoziiert sind, geht man davon aus, dass eine Infektion des einen immer auch eine Infektion des anderen verursacht. Die möglichst genaue Lokalisation der Infektion ist essentiell für die Wahl eines geeigneten Antibiotikums und einer adäquaten Therapiedauer.

4.2. Unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen

Um die Komplexität von Harnwegsinfektionen zu beschreiben, werden diese als unkompliziert (sporadische Zystitis) oder kompliziert bezeichnet. Bei der unkomplizierten Form leidet ein ansonsten gesundes Tier an einer Harnwegsinfektion. Die Komplexität darf nicht mit dem Schweregrad verwechselt werden. Auch eine unkomplizierte Harnwegsinfektion kann mit ausgeprägten Symptomen einhergehen. In der Regel handelt es sich hierbei aber um eine akute Zystitis, deren klinischen Symptome auf den Harntrakt beschränkt bleiben. Bei einer komplizierten Harnwegsinfektion hat das betroffene Tier eine prädisponierende Begleiterkrankung, es sind Strukturen mit schlechterer Antibiotikapenetration (z. B. Nieren oder Prostata) betroffen oder das Tier hat mehr als drei Episoden innerhalb eines Jahres. Bislang werden Harnwegsinfektionen bei Katzen immer als kompliziert klassifiziert, da in der Regel prädisponierende Erkrankungen zugrunde liegen (BAILIFF et al., 2006; MAYER-ROENNE et al., 2007). Eine komplizierte Harnwegsinfektion kann zu schweren Symptome führen, kann aber auch mild oder subklinisch verlaufen. Gerade immunsupprimierte Patienten haben oft gar keine oder nur sehr milde Symptome (LITSTER et al., 2009; PUCHOT et al., 2017).

4.3. Anhaltende und wiederkehrende Harnwegsinfektionen

Bei anhaltenden beziehungsweise wiederkehrenden Harnwegsinfektionen unterscheidet man zwischen persistierenden Harnwegsinfektionen, Superinfektionen, wiederaufflammenden Infektionen und Neuinfektionen.

4.3.1. Persistierende Harnwegsinfektionen

Eine Infektion wird als persistierend bezeichnet, wenn das auslösende Pathogen trotz geeigneter antimikrobiellen Therapie nachweisbar bleibt. Dies kann der Fall sein, wenn sich Resistenzen entwickeln, der Patient stark immunsupprimiert ist oder das Antibiotikum keine ausreichende Konzentration am Infektionsort erreicht.

4.3.2. Superinfektionen

Bei einer Superinfektion handelt es sich um eine Infektion mit einem neuen Erreger, die sich während der Therapie gegen ein initiales Pathogen, entwickelt. Superinfektionen treten vor allem in Verbindung mit Harnblasendauerkathetern, schweren anatomischen Anomalien oder chirurgischen Interventionen auf.

4.3.3. Wiederaufflammende Harnwegsinfektionen

Bei einer wiederaufflammenden Infektion handelt es sich um eine Harnwegsinfektion, die nach Absetzen der Therapie durch die selbe Bakterienspezies verursacht wird wie die Primärinfektion. Die vorangegangene antibiotische Therapie konnte in diesen Fällen nicht alle pathogenen Bakterien eliminieren. Dies kann der Fall sein, wenn ein ungeeignetes Antibiotikum oder eine zu niedrige Dosierung verwendet wurde, Bakterien Resistenzen entwickelt haben oder in Nischen des Urogenitaltrakts mit geringer Antibiotikapenetration, z. B. Nieren, Prostata oder Urolithen, überleben konnten. Wiederaufflammende Harnwegsinfektionen sind häufig mit einer höheren Antibiotikaresistenz der beteiligten Keime assoziiert als die ursprüngliche Infektion (WAGNER et al., 2014).

4.3.4. Neuinfektionen

Eine Neuinfektion ist eine Harnwegsinfektion, die durch eine andere Bakterienspezies als zuvor verursacht wird. Hier spielen in der Regel prädisponierende Faktoren, wie eingeschränkte Abwehrmechanismen (Immunsuppression, reduzierte antimikrobielle Eigenschaften des Urins, z. B.

Glukosurie bei *D. mellitus*), oder anatomische Anomalien (z. B. Strikturen, Urolithen, perineale Urethrostomie oder Neoplasien) eine entscheidende Rolle.

4.4. Sonderformen der Zystitis

Sonderformen stellen die emphysematöse, enkrustierende und polypoide Zystitis dar. Hierbei handelt es sich in der Regel um komplizierte Harnwegsinfektionen.

4.4.1. Emphysematöse Zystitis

Die emphysematöse Zystitis ist durch gasgefüllte Hohlräume in der Harnblasenwand und Gasbläschen im Blasenlumen charakterisiert. Das Gas wird durch gasbildende Bakterien, hauptsächlich *E. coli*, beim Metabolismus von Glukose, Proteinen und Kohlenhydraten produziert (QUINT et al., 1992). Die emphysematöse Zystitis kommt gehäuft, aber nicht ausschließlich, bei Patienten mit *D. mellitus* vor (ROOT und SCOTT, 1971; DAVIES und WILLIAMS, 1993).

4.4.2. Enkrustierende Zystitis

Bei der enkrustierenden Zystitis bilden Urease-produzierende Bakterien mineralisierte Auflagerungen an der ulzerierten Schleimhaut (BIEGEN et al., 2013). Die enkrustierende Zystitis ist meist mit *Corynebacterium urealyticum* assoziiert (BAILIFF et al., 2005; BRISCOE et al., 2010; RAAB et al., 2015). Neben einer langfristigen Antibiotikabehandlung, ist häufig auch eine Urinansäuerung und chirurgisches Debridement notwendig (BAILIFF et al., 2005).

4.4.3. Polypoide Zystitis

Bei der polypoiden Zystitis bildet die Blasenschleimhaut zottenähnliche Projektionen als Reaktion auf eine chronische Entzündung. Die entzündlichen Polypen sind im Gegenteil zu Übergangszellkarzinomen meist am kranioventralen Pol der Harnblase lokalisiert (MARTINEZ et al., 2003). Am häufigsten tritt diese Form bei Infektionen mit *Proteus* spp. auf (MARTINEZ et al., 2003). Die Polypen können sich bei adäquater antibiotischer Therapie zurückbilden (MARTINEZ et al., 2003). In schweren Fällen kann es therapeutisch sinnvoll sein, die Polypen zu entfernen (WOLFE et al., 2010).

5. Klinische Veränderungen

Die klinischen Symptome einer Harnwegsinfektion sind abhängig von den betroffenen Organen.

5.1. Klinische Symptome einer Infektion des unteren Harntraktes

Typische Symptome von Erkrankungen des unteren Harntraktes sind Pollakisurie (gesteigerte Frequenz des Urinabsatzes), Dysurie (erschwerter Urinabsatz) und Strangurie (schmerzhafter Harndrang mit tröpfchenweisem Urinabsatz). Der Urin ist häufig makroskopisch blutig und die Harnblase kann schmerzhaft sein. Wenn nur die unteren Harnwege betroffen sind, kommt es normalerweise nicht zu systemischen Krankheitssymptomen und Laborveränderungen, wie Fieber, Leukozytose oder Azotämie. Bei chronischen Entzündungen kann die Blasenwand ultrasonographisch verdickt ($>1,7$ mm) sein (LÉVEILLÉ, 1998).

5.2. Klinische Symptome einer Infektion des oberen Harntraktes

Bei einer Infektion des oberen Harntraktes, wie Pyelonphritiden oder renalen Abszessen, kommt es dagegen häufig zu systemischen Krankheitssymptomen wie Fieber, Lethargie, Polyurie und Polydipsie, Anorexie, Erbrechen und abdominalen Schmerzen. Chronische Formen der Pyelonephritis können aber auch subklinisch sein. Außerdem kann es zu labordiagnostischen Auffälligkeiten, wie Neutrophilie mit oder ohne Linksverschiebung, Azotämie und reduziertem USG kommen. Im Ultraschall können vergrößerte Nieren auffällig sein. Häufig liegen eine ein- oder beidseitige Pyelektasie sowie proximal dilatierte Ureteren vor (CHOI et al., 2010).

6. Diagnose

Die Diagnose wird anhand der klinischen Symptome, der Befunde der Urinanalyse und einer quantitativen bakteriologischen Kultur gestellt. Eine sichere Diagnose ist nur mittels Kultur möglich. Dies gilt insbesondere für Katzen, da nicht-infektiöse Erkrankungen der unteren Harnwege, vor allem die sterile idiopathische Zystitis, sehr häufig sind und mit der gleichen klinischen Symptomatik einhergehen. Zur definitiven Diagnose einer Pyelonephritis ist eine Urinentnahme aus dem Nierenbecken oder eine Nierenbiopsie notwendig.

Um eine adäquate antibiotische Therapie durchführen zu können und Resistenzbildungen zu vermeiden, sollte bei jeder Harnwegsinfektion auch ein Resistenztest durchgeführt werden.

6.1. Urinuntersuchung

Eine vollständige Urinuntersuchung, bestehend aus USG, Urinteststreifen, Sedimentuntersuchung, Kultur und anschließendem Antibiogramm, ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik von Harnwegsinfektionen.

6.1.1. Uringewinnung und –lagerung

Die Urinprobe sollte möglichst vor Initiierung der antibiotischen Therapie gewonnen werden. Der Urin sollte mittels Zystozentese entnommen werden, da hier nur ein geringes Kontaminationsrisiko besteht. Durch diese Art der Urinentnahme kann es iatrogen zur mikroskopischen Hämaturie kommen. Pyurie und Bakteriurie weisen dagegen auf eine signifikante Bakteriurie hin (BAILIFF et al., 2007; SWENSON et al., 2011; WHITE et al., 2013). Alternativ können Urinproben mittels Katheterisierung gewonnen werden, allerdings ist hier vor allem bei weiblichen Tieren mit einem höheren Kontaminationsrisiko zu rechnen. Aufgefangener Mittelstrahlurin ist häufig kontaminiert und sollte nur, wenn nicht anders möglich für eine bakterielle Kultur verwendet werden.

Durch die Lagerung der Urinprobe kann es zu einem veränderten pH-Wert, zur Lyse von Leukozyten und Epithelzellen, zur *in-vitro*-Bildung von Kristallen und Ausfällung von löslichen Substanzen kommen. Zusätzlich kann eine inadäquate Lagerung sowohl die bakterielle Kontamination und Proliferation als auch das Absterben von Bakterien zur Folge haben (PADILLA et al., 1981). Wenn die Urinprobe bei Raumtemperatur gelagert wird, kommt es schon innerhalb von zwei Stunden zum deutlichen Anstieg der Bakterienanzahl (SAUNDERS et al., 2002). Urinproben für eine bakteriologische Untersuchung sollten daher im Kühlschrank gelagert und innerhalb von sechs bis zwölf Stunden angesetzt werden (PADILLA et al., 1981). Gelagerte Urinproben sind nicht oder nur bedingt zur Sedimentuntersuchung geeignet, da es zur *in-vitro*-Bildung von Kristallen kommen kann. Besonders stark ausgeprägt ist die Formation von Kalziumoxalaten bei Lagerung im Kühlschrank. Es ließ sich bei 28 % der Urinproben von Katzen und Hunden nach einer 24-stündigen Lagerung im Kühlschrank eine gravierende *in-vitro*-Kristallformation nachweisen (ALBASAN et al., 2003).

6.1.2. Urinspezifisches Gewicht, Teststreifen und Sedimentuntersuchung

Das USG ist bei Katzen mit Harnwegsinfektion variabel. Es ist bei Infektionen mit *Staphylococcus felis* höher als bei Infektionen mit anderen Erregern (LITSTER et al., 2007). Im Gegensatz dazu ist das USG bei *E. coli*-Infektionen niedriger als bei anderen (LITSTER et al., 2007). Eine Studie bei Katzen mit subklinischer Bakteriurie hat gezeigt, dass Urinproben mit gramnegativen Bakterien ein signifikant geringeres USG haben als Proben mit grampositiven Bakterien (LITSTER et al., 2009). Ein sehr niedriges USG tritt aber normalerweise nur bei Katzen mit Pyelonephritis oder Begleiterkrankungen, die das Konzentrationsvermögen der Nieren beeinflussen, auf.

Die Untersuchung mit einem Urinteststreifen ergibt häufig eine Hämaturie und Proteinurie. Es ist zu beachten, dass das Testfeld für Leukozyten bei Katzen falsch positiv sein kann und auch das Testfeld für Nitrit nicht aussagekräftig ist (KLAUSNER et al., 1976). Die Testfelder für den pH-Wert sind zwar relativ genau (innerhalb von 0,5 pH-Einheiten), aber der pH-Wert ist ein schlechter Indikator für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion (BARSANTI, 2006). *Escherichia coli*, der häufigste Auslöser von Harnwegsinfektionen der Katze, liegt in der Regel bei eher niedrigem Urin pH vor. Allerdings haben Katzen als Fleischfresser physiologischerweise einen sauren Urin. Bei Infektionen mit Urease-produzierenden Bakterien (*Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. und *Corynebacterium urealyticum*) ist ein alkalischer Urin zu erwarten. Allerdings kann der Urin auch physiologischerweise für einige Stunden postprandial alkalisch sein.

Die meisten Patienten mit Harnwegsinfektion haben ein aktives Sediment (BAILIFF et al., 2007; SWENSON et al., 2011). Dies ist definiert als Hämaturie (>5 Erythrozyten/Haupt Gesichtsfeld (HPF)), Pyurie (>3-5 Leukozyten/HPF) oder Bakteriurie. Katzen mit einer positiven Urinkultur haben zu 87 % ein aktives Sediment (WHITE et al., 2013). Bei Katzen mit subklinischer Bakteriurie liegt in 60 % der Fälle eine Pyurie vor (LITSTER et al., 2009; PUCHOT et al., 2017). Auch Menschen mit asymptomatischer Bakteriurie haben häufig eine Pyurie (HOOTON et al., 2000; NICOLLE, 2009). Eine Pyurie ist zwar signifikant häufiger bei kulturpositiven Urinproben zu beobachten, liegt aber auch bei 1 – 6 % der kulturnegativen Proben vor (SWENSON et al., 2011; O'NEIL et al., 2013). Eine Hämaturie ist bei kulturpositiven (29 %) und kulturnegativen Urinproben (28 %) mit annähernd gleicher Häufigkeit zu sehen (O'NEIL et al., 2013). Eine Bakteriurie

ist die spezifischste Auffälligkeit der Sedimentuntersuchung. Sie kann bei der Sedimentuntersuchung detektiert werden, wenn >10.000 koloniebildende Einheiten (KBE)/Milliliter (ml) stäbchenförmige Bakterien beziehungsweise >100.000 KBE/ml Kokken vorliegen (BARTGES, 2004). Swenson et al. (2011) haben gezeigt, dass bei Katzen die Korrelation zwischen der im ungefärbtem Sediment diagnostizierten Bakteriurie und dem Ergebnis der bakteriologischen Kultur schlecht ist (SWENSON et al., 2011). Die mikroskopische Untersuchung des ungefärbten Sediments hatte in dieser Studie eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von nur 57 %. Sowohl Sensitivität (83 %) als auch Spezifität (99 %) konnten durch die Untersuchung eines gefärbten Sediments deutlich gesteigert werden (SWENSON et al., 2011). Es sollte daher immer ein Neu-Methylenblau-, Gram- oder Wright-gefärbtes Urinsediment untersucht werden (SWENSON et al., 2011; LUND et al., 2013; PUCHOT et al., 2017).

6.1.3. Kultureller Erregernachweis

Die meisten Harnwegsinfektionen werden von nur einer Bakterienspezies ausgelöst, diese kann in der Regel in hoher Anzahl kultiviert werden (>100.000 KBE/ml) (LING, 1995). Wenn eine Mischflora oder Bakterien in geringer Konzentration angezüchtet werden, sollte eine Kontamination in Erwägung gezogen werden. Bei Katzen wird das Wachstum von $>10^3$ KBE/ml bei Zystozentese- und Katheterproben sowie $>10^5$ KBE/ml bei Mittelstrahlproben als signifikante Bakteriurie bezeichnet (LEES et al., 1984; BARTGES, 2004).

Die meisten Uropathogene sind innerhalb einer 18 – 24 stündigen Bebrütungsdauer kulturell nachweisbar. Einige der Harnwegsinfektion-auslösenden Bakterien, z. B. *Corynebacterium* spp., wachsen dagegen nur sehr langsam (BAILIFF et al., 2005). Dies ist insbesondere wichtig, wenn bei der Sedimentuntersuchung eine Bakteriurie festgestellt wurde, aber kein Bakterium kultiviert werden kann. In diesen Fällen sollten die Agarplatten mindestens fünf Tage bebrütet werden.

6.1.4. Antibiogramm

Es sollte für jeden isolierten Erreger ein Resistenztest durchgeführt werden. Dies dient zum einen der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums und zum anderen der Überwachung von Resistenzentwicklungen. Unterschiedliche Testverfahren sind verfügbar. Der Goldstandard ist die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) mittels Mikrobouillondiffusion. Die MHK ist definiert

als die geringste Antibiotikakonzentration, die ein sichtbares Wachstum des Bakteriums unter Standardbedingungen hemmt. Wenn die erreichte Konzentration des Antibiotikums die MHK um das Vierfache übersteigt, ist davon auszugehen, dass das Antibiotikum wirksam ist (MARTINEZ et al., 2006). In der Tiermedizin wird meist der günstigere Scheibendiffusionstest durchgeführt (BROOKS et al., 2003). Hierbei wird eine Bakterienlösung auf einen Müller-Hinton-Agar aufgebracht und Antibiotikum-imprägnierte Plättchen auf die Oberfläche gelegt. Nach einer 16-24 stündigen Inkubationsperiode werden die Wachstums-Inhibitionszonen um die Antibiotikaplättchen beurteilt (JORGENSEN und TURNIDGE, 2015). Je größer die Wachstumsinhibitionszone ist, desto geringer ist die MHK und desto wirksamer ist das entsprechende Antibiotikum (AUCOIN, 1990). Basierend auf den Kriterien des National Committee for Clinical Laboratory Standards werden die Isolate als empfindlich, intermediär oder resistent klassifiziert. Empfindliche Isolate werden durch das entsprechende Antibiotikum *in vitro* inhibiert, während das Wachstum resistenter Isolate *in vitro* nicht durch das entsprechende Antibiotikum beeinflusst wird. Viele Antibiotika werden renal ausgeschieden und erreichen daher deutlich höhere Konzentrationen im Urin als im Plasma (STAMEY et al., 1974; LEES und ROGERS, 1986; KIETZMANN et al., 2011). Dies führt dazu, dass in der Regel auch Isolate, gegen die das jeweilige Antibiotikum nur intermediär wirksam ist, auf eine entsprechende Antibiotikatherapie *in vivo* ansprechen (GIBSON et al., 2008). Unabhängig von der gewählten Testmethode ist zu beachten, dass die Ergebnisse zwar eine gute Aussagekraft bezüglich des zu erwartenden Therapieansprechens haben, es sich dabei aber keinesfalls um eine Garantie handelt. Es ist daher wichtig den Therapieerfolg entsprechend zu überwachen.

7. Therapie

Die Therapie von Harnwegsinfektionen hat die schnelle und effektive Beseitigung der klinischen Symptome sowie die Vermeidung von Komplikationen zum Ziel.

7.1. Antibiotische Therapie

In Anbetracht der weltweit zunehmenden Antibiotikaresistenzen ist der vernünftige und restriktive Einsatz von Antibiotika auch in der Tiermedizin sehr wichtig. Eine Gruppe veterinärmedizinischer Spezialisten hat 2011 Richtlinien für die

Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen veröffentlicht (WEESE et al., 2011). Um die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu vermeiden, sollte die antibiotische Therapie auf den Ergebnissen der Kultur und des Resistenztests basieren (WEESE et al., 2011). Zusätzlich sollten Antibiotika mit einem engen Wirkspektrum bevorzugt werden (MORLEY et al., 2005). Nur in wenigen Situationen, z. B. bei Vorliegen einer akuten Pyelonephritis oder Urosepsis, ist eine empirische Therapie indiziert. Mit Hilfe der Urinanalyse und Sedimentuntersuchung kann in diesen Fällen mit relativ großer Wahrscheinlichkeit auf die auslösende Bakterienspezies geschlossen werden und somit eine fundiertere antibiotische Wahl getroffen werden (BARSANTI, 2006).

Die Empfehlungen für die Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen unterscheiden sich, je nachdem ob es sich um eine unkomplizierte beziehungsweise sporadische Zystitis oder um eine komplizierte beziehungsweise rezidivierende Harnwegsinfektion handelt (WEESE et al., 2011).

7.1.1. Antibiotische Therapie der sporadischen Zystitis

Weese et al. (2011) empfehlen in den Richtlinien TSO oder Amoxicillin als erste Wahl für unkomplizierte Harnwegsinfektionen (WEESE et al., 2011). Insbesondere für *Streptococcus* spp.-Infektionen und *Enterobacter* spp.-Infektionen werden Ampicillin oder Amoxicillin empfohlen (LITSTER et al., 2009). Zur Behandlung von *E. coli*-Infektionen werden TSO oder Amoxicillin Clavulansäure (AmoxiClav) empfohlen (LITSTER et al., 2009).

7.1.2. Antibiotische Therapie der komplizierten Harnwegsinfektion

Insbesondere bei der Therapie komplizierter Harnwegsinfektionen sollten Antibiotika, die laut Resistenztest wirksam sind, eingesetzt werden. Wenn eine empirische Therapie notwendig ist, werden für die initiale Therapie die gleichen Antibiotika wie bei einer sporadischen Zystitis empfohlen (WEESE et al., 2011). Bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte dabei möglichst eine andere Antibiotikaklasse gewählt werden als die zuvor verwendete (WEESE et al., 2011). Im Verlauf sollte die Behandlung entsprechend des Antibiotogramms angepasst werden (WEESE et al., 2011).

Wenn das Nierenparenchym oder das Prostatagewebe infiziert sind, müssen Antibiotika verwendet werden, die das entsprechende Gewebe gut penetrieren. Zur

Behandlung einer Pyelonephritis werden Fluorchinolone für drei bis sechs Wochen empfohlen (WEESE et al., 2011). Fluorchinolone gehören zu den Antibiotika der zweiten Wahl. Diese sind in der Regel neuere Medikamente mit einem breiterem Wirkspektrum, die zur Behandlung von Infektionen in der Humanmedizin eingesetzt werden (MORLEY et al., 2005). Um eine Resistenzbildung zu vermeiden, sollten diese Medikamente nur eingesetzt werden, wenn Resistenzen gegen Antibiotika der ersten Wahl vorliegen. Tertiäre Antibiotika, wie z. B. Imipenem und Vancomycin, werden auch als Reserveantibiotika bezeichnet (MORLEY et al., 2005). Diese werden in der Humanmedizin zur Behandlung resistenter Infektionen eingesetzt. Reserveantibiotika sollten in der Tiermedizin nur nach sehr genauer Indikationsstellung eingesetzt werden (WEESE et al., 2011).

Bei Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen sollte der Katheter möglichst entfernt werden. Wenn dies aus medizinischen Gründen nicht möglich ist, sollte der Katheter durch einen neuen ersetzt werden (WEESE et al., 2011). Um das hohe Risiko der Resistenzentwicklung zu minimieren, sollten Harnwegsinfektionen bei Katzen mit Harnkathetern möglichst erst dann antibiotisch behandelt werden, wenn der Katheter gezogen wurde. Nur bei systemischer Symptomatik ist eine sofortige Therapie notwendig. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei Tieren mit Harnkathetern ist kontraindiziert (WEESE et al., 2011).

Die erfolgreiche Therapie einer Mischinfektion ist schwierig, wenn laut Resistenztest kein Antibiotikum wirksam gegen alle nachgewiesenen Spezies ist. Wenn auch keine geeignete Antibiotikakombination gegen alle nachgewiesenen Uropathogene verfügbar ist, sollte zuerst nur das Isolat behandelt werden, das vermutlich klinisch relevanter ist (WEESE et al., 2011).

7.1.3. Antibiotische Therapie der subklinischen Bakteriurie

In der Humanmedizin haben mehrere randomisierte Studien gezeigt, dass eine antibiotische Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie keinen positiven Effekt hat und es weder zur Reduktion der symptomatischen Episoden noch zur geringeren Bakteriurieprävalenz kommt (NICOLLE et al., 2005; MEILAND et al., 2006; NICOLLE, 2016; KÖVES et al., 2017). Das Risiko von Medikamentennebenwirkungen und Resistenzentwicklungen ist dagegen verhältnismäßig hoch (NICOLLE et al., 2005; MEILAND et al., 2006; NICOLLE, 2016; KÖVES et al., 2017). Außerdem wird vermutet, dass die Kolonisierung mit

wenig virulenten Bakterien, möglicherweise vor Infektionen mit höher virulenten Bakterien schützen könnte (CAI et al., 2012; KÖVES et al., 2017). Aus den genannten Gründen werden asymptomatische Infektionen in der Humanmedizin nur bei schwangeren Frauen, innerhalb der ersten drei Monate nach einer Nierentransplantation oder vor transurethralen Eingriffen antibiotisch behandelt (NICOLLE et al., 2005; KÖVES et al., 2017). Patienten mit Immunsuppression oder anderen Begleiterkrankungen werden dagegen in der Regel nicht therapiert (MCLAUGHLIN und CARSON, 2004). Außerdem weiß man, dass weder das Vorliegen noch die Stärke der Pyurie prognostische Signifikanz hat (NICOLLE, 2006). Daher stellt auch das Vorliegen von Pyurie bei Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie keine Indikation für eine antibiotische Behandlung dar (NICOLLE, 2006).

In der Tiermedizin gibt es derzeit noch keine evidenzbasierten Empfehlungen, ob subklinische Bakteriurien behandelt werden sollten. Ein direkter Vergleich der Situationen in der Tier- und der Humanmedizin ist kaum möglich, da tiermedizinische Patienten nicht von möglichen Symptomen berichten können, in der Humanmedizin in der Regel Spontanurin untersucht wird und bei Katzen häufiger pathogene Bakterien vorliegen (LITSTER et al., 2009). In einer aktuellen Studie war das Vorliegen einer subklinischen Bakteriurie nicht mit der Entwicklung von Nephropathien und nicht mit der Überlebenszeit assoziiert, obwohl die Tiere nicht behandelt wurden (WHITE et al., 2016). Da die Antibiotikagabe innerhalb der letzten drei Monate ein signifikanter Risikofaktor für Harnwegsinfektionen mit multiresistenten *E. coli* ist, muss jeder Antibiotikeinsatz kritisch abgewogen werden (HERNANDEZ et al., 2014). Aktuell wird daher von den meisten tiermedizinischen Experten empfohlen, subklinische Bakteriurien bei Katzen nicht zu behandeln (WEESE et al., 2011). Ein Sonderfall stellen Patienten mit einem stark erhöhten Risiko aufsteigender Infektionen, beispielsweise Patienten mit Immunsuppression oder Nephropathie, dar. In diesen Fällen müssen die Vor- und Nachteile einer antibiotischen Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden (WEESE et al., 2011). Nur in Ausnahmefällen ist bei Patienten mit subklinischer Bakteriurie eine sofortige antibiotische Therapie indiziert. In diesen Fällen ist es aufgrund der Resistenzlage sinnvoll bei Nachweis von grampositiven Bakterien eine Behandlung mit Amoxicillin und bei gramnegativen Bakterien eine Behandlung mit AmoxiClav durchzuführen (LITSTER et al., 2009).

Es werden weitere prospektive Studien, die behandelte und unbehandelte Katzen mit subklinischer Bakteriurie langfristig vergleichen, benötigt, um zu evaluieren, ob eine antibiotische Therapie grundsätzlich beziehungsweise in bestimmten Fällen sinnvoll ist.

7.1.4. Dauer der antibiotischen Therapie

Leider gibt es kaum tiermedizinischen Studien zur Evaluierung der optimalen Therapiedauer. Die empfohlene Dauer richtet sich nach Lokalisation und Komplexität der Infektion. Es wird empfohlen, unkomplizierte Harnwegsinfektionen für eine Woche und komplizierte Harnwegsinfektionen für vier bis sechs Wochen zu behandeln (WEESE et al., 2011). Vermutlich sind auch kürzere Therapiedauern ausreichend, hier fehlt aber derzeit noch die tiermedizinische Evidenz.

7.1.5. Therapiekontrollen

Die Notwendigkeit von Therapiekontrollen richtet sich neben dem Ansprechen der klinischen Symptome auch danach, ob eine komplizierte oder unkomplizierte Harnwegsinfektion vorliegt.

Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen, die klinisch gut auf die Antibiotikatherapie ansprechen, sind keine weiteren Kontrolluntersuchungen notwendig (WEESE et al., 2011).

Bei komplizierten Harnwegsinfektionen, insbesondere bei Patienten mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen oder mit erhöhtem Risiko von aufsteigenden Infektionen, sollte einige Tage nach Beginn der antibiotischen Therapie der Urin erneut kultiviert werden um die antibiotische Wirksamkeit *in vivo* zu bestätigen (WEESE et al., 2011). Wenn keine Bakterien mehr anzüchtbar sind, ist von einer guten Wirksamkeit auszugehen. Jedes Wachstum von Bakterien unter antibiotischer Therapie ist als signifikant anzusehen und muss zur kritischen Reevaluation führen (WEESE et al., 2011). Bei komplizierten Harnwegsinfektionen sollte der Urin grundsätzlich eine Woche nach Absetzen der Antibiose erneut kultiviert werden (WEESE et al., 2011).

7.2. Maßnahmen bei wiederkehrenden Harnwegsinfektionen

Bei einigen Patienten mit häufig wiederkehrenden Harnwegsinfektionen, kann kein behandelbarer prädisponierender Faktor diagnostiziert werden (SEGUIN et al.,

2003). Hier besteht ein großer Bedarf an präventiven Maßnahmen, die das Wiederauftreten von Symptomen vermeiden beziehungsweise deren Häufigkeit vermindern.

7.2.1. Prophylaktische antibiotische Therapie

Es gibt keine guten tiermedizinischen Studien zur prophylaktischen antibiotischen Therapie. Anekdotischen Berichten zufolge, kann aber die prophylaktische Antibiotikagabe bei einem Teil der Patienten mit häufig wiederkehrenden Harnwegsinfektionen die bakterielle Ausbreitung sowie klinische Symptome verhindern (SCHAER et al., 1992). Die prophylaktische Antibiotikatherapie ist aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung als sehr kritisch zu beurteilen und sollte, wenn überhaupt, nur in Sonderfällen eingesetzt werden (GIBSON et al., 2011; HERNANDEZ et al., 2014).

In der Regel wird mit der prophylaktischen Antibiotikagabe begonnen, wenn der Urin nach adäquater Antibiotikatherapie steril ist (STAMM et al., 1980; JOHNSON und STAMM, 1989). Meist werden Antibiotika in reduzierter Dosis, circa ein Drittel bis die Hälfte der üblichen Tagesdosis, über sechs Monate eingesetzt (STAMM et al., 1980; JOHNSON und STAMM, 1989). Die Gabe erfolgt einmal täglich, möglichst dann, wenn der Patient über mehrere Stunden keinen Urin absetzt (z. B. spät abends) (STAMM et al., 1980; JOHNSON und STAMM, 1989). Der Urin sollte monatlich kultiviert werden um zu überprüfen, ob das gewählte Antibiotikum wirksam bleibt (STAMM et al., 1980; JOHNSON und STAMM, 1989).

7.2.2. Ergänzende Therapien

Ergänzende Medikamente sollen entweder die Anheftung von Bakterien verhindern, so dass diese beim Urinabsatz ausgeschieden werden können, oder als apathogene Mikroorganismen mit pathogenen Bakterien interferieren. Leider gibt es zu keiner der Therapieformen ausreichende Wirkbeweise. Die International Society for Companion Animal Infectious Diseases hat in den 2011 veröffentlichten Richtlinien keine der ergänzenden Therapien empfohlen (WEESE et al., 2011).

In der Humanmedizin verhindern Proanthocyanidine der Cranberry die Adhäsion von UPEC an das Uroepithel und reduzieren verglichen mit Placebos das Auftreten von Harnwegsinfektionen signifikant (GUPTA et al., 2007; HOWELL et al., 2010; JEPSON et al., 2012). Bei Hunden konnte eine reduzierte Adhäsion von *E. coli* in

vitro nachgewiesen werden, die Wirksamkeit *in vivo* konnte aber bislang nicht bewiesen werden (SMEE et al., 2011).

D-Mannose soll Typ-1 Fimbrien, die zur bakteriellen Adhäsion benötigt werden, blockieren (WELLENS et al., 2008). Mehrere Studien an Ratten konnten eine verminderte UPEC Kolonisierung nach Inkubation der Bakterien mit D-Mannose zeigen (MICHAELS et al., 1983; WELLENS et al., 2008). Eine Studie bei Frauen mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen, deutet daraufhin, dass die regelmäßige Einnahme von D-Mannose die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen reduzieren könnte (KRANJČEC et al., 2014).

Die GAG-Schicht des Urothels kann durch Uropathogene geschädigt werden (PARSONS, 1982; TAY et al., 1996). Studien in der Humanmedizin konnten zeigen, dass die direkte Instillation von GAG in den Harntrakt das Wiederauftreten von Harnwegsinfektionen signifikant reduziert (CONSTANTINIDES et al., 2004; LIPOVAC et al., 2007; DAMIANO et al., 2011). Bei Katzen konnte kein Effekt bei der sterilen idiopathischen Zystitis nachgewiesen werden (GUNN-MOORE und SHENOY, 2004; WALLIUS und TIDHOLM, 2009; DELILLE et al., 2016). Der Einsatz bei Harnwegsinfektionen wurde tiermedizinisch bislang nicht untersucht.

Methenamin Hippurat wird als Antiseptikum im Harn eingesetzt, da es im saurem Milieu zu Formaldehyd hydrolysiert (GREENWOOD und SLACK, 1981; MAYRER und ANDRIOLE, 1982). Um den dafür benötigten niedrigen Urin pH (<5,5) zu erreichen, muss in der Regel zusätzlich Vitamin C oder ein anderes urinsäuerndes Medikament eingesetzt werden. Es sollte nicht bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen verwendet werden (GEERLINGS et al., 2014). Außerdem kann es zu Irritationen der Blasenschleimhaut kommen.

Bei Menschen mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen aufgrund von Urinretention, konnte die intravesikale Applikation von apathogenen *E. coli* die Symptome um 50 % reduzieren (HULL et al., 2000; SUNDÉN et al., 2010). Bei Hunden konnten die entsprechenden Bakterien nicht im Harntrakt persistieren (THOMPSON et al., 2011; THOMPSON et al., 2012). Probiotika sollen das Mikromilieu modifizieren, so dass das Wachstum von Uropathogenen inhibiert wird. Bei Frauen konnte die orale und vaginale Verabreichung von *Lactobacillus* spp. die Anzahl der Laktat-produzierenden Bakterien in der Vagina effektiv erhöhen, gleichzeitig die Anzahl an Uropathogenen senken und so das

Wiederauftreten von Harnwegsinfektionen reduzieren (PETRICEVIC et al., 2008; STAPLETON et al., 2011). Eine Studie bei Hunden mit oralen Probiotika konnte keinen Effekt auf die vaginale Mikrobiota nachweisen (HUTCHINS et al., 2013).

Bakteriophagen sind Viren, die Bakterien infizieren und schädigen. Eine *in-vitro*-Studie hat den Effekt von natürlich vorkommenden Bakteriophagen auf feline und kanine UPEC untersucht (FREITAG et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass über 90 % der Stämme sensibel waren und lysiert wurden (FREITAG et al., 2008). Bakteriophagen sind daher vielversprechend, allerdings ist bislang nicht bekannt, ob sie auch *in vivo* sicher und effektiv verwendet werden können.

III. PUBLIKATION

Prevalence of feline urinary tract pathogens and antimicrobial resistance over five years

Svenja Teichmann-Knorrn¹

Sven Reese², Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.

Georg Wolf³, Dr. med. vet.

Katrin Hartmann¹, Professor, Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.,

Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)

Roswitha Dorsch¹, Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.,

Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)

¹ Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary
Medicine, Ludwig-Maximilians-Universitaet Muenchen,
Munich, Germany

² Institute of Veterinary Anatomy, Histology and Embryology,
Ludwig-Maximilians-Universitaet Muenchen, Munich, Germany

³ Institute for Infectious Diseases and Zoonoses,
Ludwig-Maximilians-Universitaet Muenchen, Munich Germany

Veterinary Record, veröffentlicht

Veterinary Record 2018; 183(1):21; doi: 10.1136/vr.104440. Epub 2018 Apr 5.

Prevalence of feline urinary tract pathogens and antimicrobial resistance over five years

Svenja Teichmann-Knorn,¹ Sven Reese,² Georg Wolf,³ Katrin Hartmann,¹ Roswitha Dorsch¹

The aim of this retrospective study was to document the prevalence of bacterial species in cats with significant bacteriuria and to compare their antimicrobial susceptibilities over five years. One hundred sixty-nine positive urine cultures from 150 cats were included. Fifty-five per cent showed clinical signs, while 40 per cent had subclinical bacteriuria. *Escherichia coli*, *Staphylococcus* species, *Enterococcus* species, *Streptococcus* species and *Proteus mirabilis* accounted for 50.5 per cent, 22.9 per cent, 15.1 per cent, 3.6 per cent and 2.6 per cent, respectively. *Enterococcus* species was significantly more common in cats with subclinical bacteriuria. *Enterococcus* species and *Proteus mirabilis* isolates were resistant to a significantly higher number of antimicrobials than other isolates. Applying the formula to select rational antimicrobial therapy, bacterial isolates were most likely to be susceptible to imipenem, nitrofurantoin, gentamicin and amoxicillin clavulanic acid. Over the study period, only minor differences were noted for the antimicrobial impact factors (IFs) between years and between cats with and without clinical signs. The cumulative IF increased significantly compared with the previous 10 years. Empirical treatment of bacterial cystitis should be avoided whenever possible and, if needed, based on the locally determined bacterial spectrum and antibiotic susceptibility.

Introduction

Urinary tract infection (UTI) refers to adherence and multiplication of an infectious agent within the urogenital system with invasion of host tissue that causes an associated inflammatory response and clinical signs.¹ Asymptomatic bacteriuria is defined as the isolation of a specified quantitative number of bacteria in an appropriately collected urine specimen obtained from a patient without symptoms or signs referable to UTI.² In several studies, the most commonly isolated pathogen in feline urine was *Escherichia coli* (*E coli*), with rates of 40–67 per cent of the bacteria in positive cultures.

Other frequently documented microorganisms are *Streptococcus* species, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus felis*.^{3–5} While older studies documented a very low prevalence (less than 3 per cent) of UTIs in cats with clinical signs of lower urinary tract disease,^{6,7} more recent European studies showed a noticeably higher prevalence of 8–12 per cent.^{8–10} Multiple studies have reported higher prevalence rates^{7, 11–13} in female cats of older ages and in those with compromised urinary tract defence mechanisms or predisposing systemic diseases. In order to prevent treatment failure and the development of antibiotic resistance, selection of antimicrobials should ideally rely on in vitro susceptibility testing. In clinical practice, empirical treatment is sometimes required before the availability of antimicrobial culture and susceptibility results. Especially in these cases knowledge of the regional prevalence of bacterial isolates and their susceptibility pattern is of crucial importance. In 2011, a group of veterinary specialists published guidelines for the antimicrobial use in feline and canine UTIs.¹⁴ Amoxicillin and trimethoprim sulfonamide (TSO) were recommended as first-line drugs for uncomplicated UTIs. Unfortunately, it is unknown whether these guidelines are applicable to different geographical locations and whether antimicrobial susceptibility patterns have changed during the past years.

Veterinary Record (2018)

doi: 10.1136/vr.104440

¹Clinic of Small Animal Medicine, LMU Munich, Munich, Germany
²Institute of Veterinary Anatomy, Histology and Embryology, LMU Munich, Munich, Germany
³Institute for Infectious Diseases and Zoonoses, LMU Munich, Munich, Germany
E-mail for correspondence: s.teichmann@medizinische-kleintierklinik.de

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Parts of the study were presented as a short communication at the 22nd Eurocongress of the Federation of European Companion Animal Veterinary Association (FECAVA), Vienna, AT, 22.6.2016–25.6.2016.

Received April 8, 2017
Revised January 17, 2018
Accepted March 26, 2018

Therefore, the aim of this retrospective study was to document the prevalence of bacterial species in cats with significant bacteriuria and to investigate their antimicrobial susceptibilities as well as their development over a five-year period (2009–2014). Additionally, the results were compared with the results of an earlier study, which investigated bacterial prevalence rates in cats with positive urine cultures and their antimicrobial resistance during the previous 10 years at the same institution.⁴

Materials and methods

Animals and samples

For this retrospective study, medical records of cats with a positive urine culture between July 2009 and November 2014 were reviewed. Specimens had to be obtained by cystocentesis or catheterisation and a quantitative urine culture as well as susceptibility testing had to be performed. Specimens collected from indwelling urinary catheters were excluded. Samples were included if quantitative urine culture revealed a significant bacterial growth ($\geq 10^3$ colony-forming units (cfu)/ml in samples collected by cystocentesis, $\geq 10^4$ cfu/ml in samples obtained by catheterisation).¹⁴ Systemic comorbidities, which predispose for UTI were defined as chronic kidney disease (CKD), acute kidney injury, hyperthyroidism and diabetes mellitus (DM). Local comorbidities were specified as urolithiasis, congenital urogenital anomalies, incontinence, urinary tract neoplasm, perivulvar dermatitis, endometritis (diagnosed based on histopathology), previous urinary catheterisation or urinary tract surgery.

Quantitative urine culture

Quantitative urine culture was performed at the Institute for Infectious Diseases and Zoonoses, Ludwig-Maximilians-University of Munich. Quantitative aerobic culture was performed using nutrient agar with five per cent sheep blood, nutrient agar without sheep blood and Gassner agar. All plates were inoculated with 0.1 ml of a 10^3 dilution of the urine. The nutrient agar with five per cent sheep blood was additionally inoculated with 0.1 ml of undiluted urine. The plates were incubated aerobically at 37°C and examined after 24 hours and 48 hours. The incubation time was extended to 72 hours if the history on the submission form indicated a chronic disease or if there was minimal growth after 48 hours. The results were recorded in cfu/ml. Identification of every colony type was performed using a matrix-assisted-laser-desorption/ionisation time of flight mass spectrometer (Microflex LT and MALDI Biotyper Identification-Software, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany).

Antimicrobial susceptibility

The antimicrobial susceptibility pattern was determined using the Kirby-Bauer disk diffusion method.

Mueller-Hinton agar (Merck, Darmstadt, Germany) was inoculated with a known quantity of bacteria, and antibiotic-impregnated discs (Oxoid Deutschland GmbH, Wesel, Germany) were placed on the surface. The standard panel of antimicrobials included 15 agents: doxycycline, TSO, ampicillin, amoxicillin clavulanic acid (AMC), cephalothin, cefovecin, nitrofurantoin, enrofloxacin, marbofloxacin, gentamicin, clindamycin, erythromycin and chloramphenicol. In the case of multiresistant isolates or on the clinician's request, imipenem and amikacin were tested in addition. Amoxicillin was not included in the standard panel. Ampicillin is a representative of the penicillins without clavulanic acid and has assumed cross-resistance with amoxicillin.^{15,16}

The bacterial isolates were considered to be 'susceptible', 'intermediate' or 'resistant' based on standard-sized zones of inhibition according to valid recommendations provided by the Clinical and Laboratory Standards Institute (M31-A3 and Vet01-A4). Intermediate and susceptible isolates were grouped together as 'susceptible', because most antimicrobial agents attain higher concentrations in urine than in plasma as a result of renal excretion.^{17–19}

A formula to help select rational antimicrobial therapy based on bacterial prevalence and antimicrobial resistance rates determined locally was published in 1999.²⁰ This concept has also been used in veterinary studies within the last decade.^{4,21} The antimicrobial impact factor (IF) describes the likelihood that a bacterial uropathogen would be sensitive to an antimicrobial drug based on in vitro susceptibility testing. IFs were calculated using the following formula:

$$F_s = \sum_{i=1} P_{\text{pathogen}(i)} \times S_{\text{antimicrobial}} \times 100$$

The total IF F_s is the sum of the IFs of each pathogen, P is the prevalence of pathogen i (percentage of the total number of that bacterial species cultured) and $S_{\text{antimicrobial}}$ is the proportion of isolates susceptible to the respective antimicrobial.²⁰ The sum of the factors will not equal 100 because only bacterial isolates of species accounting for a prevalence of more than two per cent were included for calculation.

IFs were determined for the whole investigated period and for each year separately as well as for all cats and for cats with and without clinical signs.

Statistical methods

Statistical analysis was performed with a commercial computer program (IBM SPSS V.21). Descriptive statistics (mean±sd, median and range) were calculated for continuous parameters (age, weight). Prevalence of bacterial isolates were compared with the χ^2 test. The number of antimicrobials to which isolates were resistant was compared with the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney U test and the Dunn's multiple comparison test. All antimicrobials

Table 1 Descriptive statistics of 150 cats with positive urine cultures

Variable	Category	n (%)	Urinary tract infection n (%)	Subclinical bacteriuria n (%)	Clinical signs not evaluable/not documented n (%)
Total		150	82 (54.7)	57 (38.0)	11 (7.3)
Sex and reproductive status	Female	6 (4.0)	3 (3.7)	3 (5.3)	0 (0.0)
	Female neutered	77 (51.3)	34 (41.5)	40 (70.2)	3 (27.3)
	Male	1 (0.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Male neutered	64 (42.7)	44 (53.7)	13 (22.8)	7 (63.6)
	Not documented	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (9.1)
Predisposing factors*	Kidney disease	45 (30.0)	21 (46.7)	24 (53.3)	0 (0.0)
	Diabetes mellitus	12 (8.0)	4 (33.3)	8 (66.7)	0 (0.0)
	Hyperthyroidism	13 (8.7)	4 (30.8)	8 (61.5)	1 (7.7)
	Catheterisation	15 (10.0)	9 (60.0)	1 (6.7)	5 (33.3)
	Local comorbidity	37 (24.7)	27 (73.0)	10 (27.0)	0 (0.0)

*Some cats had more than one predisposing factor.

of the standard panel as well as imipenem and amikacin were included. Changes in antimicrobial IFs over the five-year period were examined using Spearman's correlation. Furthermore, the IFs were compared with the IFs of the previous 10 years using Wilcoxon signed-rank test. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

Animals and samples

Over the study period of five years, 1574 urine cultures from cats were submitted. Of these, 1458 were obtained by cystocentesis and 116 by catheterisation. A total of 192 bacterial isolates from 169 urine specimens (10.7 per cent) sampled from 150 cats were detected (Table 1). One hundred fifty-nine (94.1 per cent) urine specimens with significant bacteriuria were collected by cystocentesis and 10 (5.9 per cent) by catheterisation. All but one catheterised cats were of male gender. One female and one male cat were catheterised for urine collection only. In both of these cats a bladder mass was detected by ultrasonography. Eight cats were catheterised because of urethral obstruction.

Eighty-three cats were female (77 female neutered, six female entire) and 65 were male (64 male neutered, one male entire), sex was not recorded in two cats. The mean age of affected cats was 10.9 years ($sd \pm 4.7$, median 11.6, range 1.1–22.3). Female cats with bacteriuria were significantly older than males ($mean \pm sd$, females 11.8 ± 4.4 years, median 12.4 years, range 1.5–22.3 years; males 9.8 ± 4.8 years, median 10.6 years, range 1.1–18.3 years, $P = 0.0244$). Predisposing diseases were documented in 113 cats (75.3 per cent). Sixty-one cats (40.7 per cent) suffered from systemic comorbidities: 45 cats had kidney disease (1 cat with acute kidney injury, 44 cats with CKD and 1 cat with acute on CKD, 30.0 per cent), 12 cats (8.0 per cent) had DM and 13 cats (8.7 per cent) hyperthyroidism. More than one systemic comorbidity was present in nine cats (three cats with kidney disease and DM, six cats with CKD and hyperthyroidism). Fifteen cats (10.0 per cent) had had an indwelling urinary catheter and 37 cats (24.7 per cent) had one or

more local comorbidities (constipation (12), urolithiasis (7), chronic diarrhoea (6), perineal urethrostomy (5), urinary incontinence (3), nephrolithiasis despite normal creatinine values (3), endometritis (1), congenital urogenital anomalies (1), subcutaneous ureteral bypass device (1)). Cats with an indwelling urinary catheter were significantly ($P = 0.0007$) younger ($mean \pm sd$, 7.0 ± 3.8 years, median 7.5 years, range 1.1–15.8 years) and had a significantly ($P = 0.0005$) higher body weight ($mean \pm sd$ 5.9 ± 1.7 kg) than other cats ($mean \pm sd$, 11.4 ± 4.6 years, median 12.1 years, range 1.5–22.3 years; $mean \pm sd$ 4.2 ± 1.6 kg). Cats with systemic comorbidities were significantly ($P < 0.0001$) older ($mean \pm sd$, 12.9 ± 4.1 years, median 13.7 years, range 2.3–22.3 years) and had a significantly ($P < 0.0001$) lower body weight ($mean \pm sd$ 3.7 ± 1.3) than other cats ($mean \pm sd$, 9.6 ± 4.6 years, median 9.9 years, range 1.1–18.6 years; 4.9 ± 1.7 kg).

Eighty-two cats (54.7 per cent) showed clinical signs consistent with lower urinary tract disease, 57 cats (38.0 per cent) had no signs of lower urinary tract disease. Clinical signs of seven cats (4.7 per cent) were not documented (Table 1). Of the 61 cats with systemic comorbidities, 35 cats (57.4 per cent) did not show clinical signs of lower urinary tract disease. Results of the urine sediment examination were documented in 140 cases. Fifty-eight cats (41.4 per cent) had significant pyuria, defined as more than five white blood cells per high-power field. Forty-four per cent of cats with clinical signs of lower urinary tract disease and 36.8 per cent of cats with subclinical bacteriuria had pyuria.

Bacterial isolates

A total of 192 bacterial isolates were detected. *E. coli* was cultured from 97 urine samples and caused half (50.5 per cent) of the UTIs. Other frequently isolated pathogens were *Staphylococcus* species, *Enterococcus* species, *Streptococcus* species and *Proteus mirabilis*, which accounted for 22.9 per cent (44 isolates), 15.1 per cent (29 isolates), 3.6 per cent (7 isolates) and 2.6 per cent (5 isolates), respectively. Approximately half

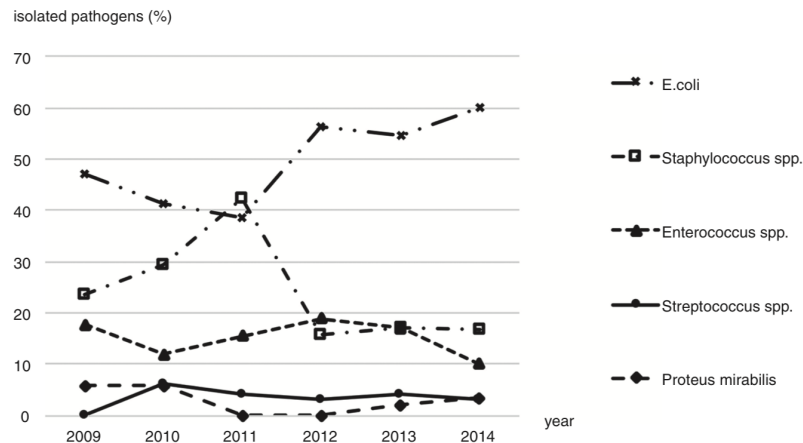


FIG 1: Development of the frequency of bacterial species isolated from culture-positive feline urine samples (prevalence >2 per cent) over a five-year period.

of the *Staphylococcus* species were classified as *Staphylococcus felis*, which represented 10.9 per cent of all isolated pathogens. The vast majority of *Enterococcus* species infections were caused by *Enterococcus faecalis* (26 of 29 isolates). The bacterial distribution remained stable over the years, except in 2011, where *Staphylococcus* species was present in 42.3 per cent and *E. coli* only in 38.5 per cent of positive specimens (Fig 1). In the following years, the prevalence of *Staphylococcus* species decreased and that of *E. coli* increased again. *Enterococcus* species infections reached a peak of 18.8 per cent in 2012 (Fig 1).

Significantly more cats with growth of *Enterococcus* species did not show clinical signs of lower urinary tract disease and therefore had subclinical bacteriuria (55.2 per cent, 16 cats) than cats with respective clinical signs (37.9 per cent, 11 cats, $P=0.0317$) (Table 2). There were no significant differences regarding the prevalence of other bacterial isolates between cats with and without clinical signs.

TABLE 2: Frequently isolated pathogens in symptomatic cats and cats with subclinical bacteriuria

	Total n (%)	Urinary tract infection n (%)	Subclinical bacteriuria n (%)	P values
Cats (n)	150	82 (54.7)	57 (38.0)	
Bacterial isolates (n)	192	103	73	
<i>Escherichia coli</i>	97 (50.5)	54 (52.4)	35 (47.9)	0.5908
<i>Staphylococcus</i> species	44 (22.9)	24 (23.3)	15 (20.5)	0.7031
<i>Enterococcus</i> species	29 (15.1)	11 (10.7)	16 (21.9)	0.0317
<i>Streptococcus</i> species	7 (3.6)	4 (3.9)	2 (2.7)	0.6960
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (2.6)	5 (4.9)	0 (0.0)	0.0576
<i>Pasteurella</i> species	2 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0.2350

Antimicrobial susceptibility

Enterococcus species and *Proteus mirabilis* isolates were resistant to a significantly ($P<0.0001$) higher number of antimicrobial agents than other isolates. Bacterial isolates were most likely to be susceptible to imipenem (IF 89.8), nitrofurantoin (IF 89.5), gentamicin (IF 89.0), and AMC (IF 86.4). Ampicillin had a significantly lower IF (67.2) than imipenem (IF 89.8, $P<0.0001$), nitrofurantoin (IF 89.5; $P<0.0001$), gentamicin (IF 89.0, $P<0.0001$), AMC (IF 86.4, $P<0.0001$), marbofloxacin (IF 85.7, $P<0.0001$), chloramphenicol (IF 84.2, $P=0.0001$), enrofloxacin (IF 82.7, $P<0.0001$), TSO (IF 82.7, $P<0.0001$) and amikacin (IF 79.5, $P<0.0001$), cefovecin (IF 79.5, $P<0.0001$), doxycycline (IF 76.9, $P<0.0001$), cephalothin (IF 74.3, $P=0.0005$). Clindamycin (IF 25.5) and erythromycin (IF 28.0) had the lowest IFs (Table 3).

Over the study period of five years the IFs varied slightly. In 2012 almost all IFs had a severe decrease, but increased again in the following years (Fig 2). Compared with the mean IFs of the previous years, the IFs of most antimicrobials were stable or increased significantly in 2014. However, the IFs of imipenem ($P<0.0001$), doxycycline ($P<0.0001$), cephalothin ($P<0.0001$) and colistin ($P<0.0001$) significantly decreased (Table 3). Compared with the results of an earlier study,⁴ all of the cumulative IFs increased significantly within the last 15 years (Table 3).

The IFs of gentamicin, AMC, TSO, amikacin, cefovecin, cephalothin, ampicillin, colistin and clindamycin were significantly higher in cats with UTI than the IFs of these antimicrobial agents in cats with subclinical bacteriuria (Table 4).

Discussion

This retrospective study evaluated the prevalence of bacterial species in cats with significant bacteriuria and investigated their antimicrobial susceptibilities as well

TABLE 3: Antimicrobial impact factors over the 5-year period and cumulative impact factors of the previous 10 years (2000–2009)*

Antimicrobial drug	Total isolates tested† 2009–2014	Cumulative impact factor 2009–2014	Cumulative impact factor 2009–2013	Impact factor 2014	Cumulative impact factor 2000–2009*
Imipenem	162	89.8	90.5	80.0	NA
Nitrofurantoin	192	89.5	89.5	90.0	80.8
Gentamicin	192	89.0	88.9	90.0	79.1
AMC	192	86.4	86.4	86.7	80.1
Marbofloxacin	189	85.7	85.6	86.6	NA
Chloramphenicol	188	84.2	83.8	86.6	74.8
Enrofloxacin	191	82.7	83.3	80.0	75.5
TSO	191	82.7	81.4	89.8	72.6
Amikacin	162	79.5	79.1	80.0	NA
Cefovecin	192	79.5	74.0	79.9	NA
Doxycycline	192	76.0	76.6	73.3	63.0
Cephalothin	190	74.3	75.8	66.6	65.0
Ampicillin	189	67.2	66.6	70.0	62.0
Colistin	189	51.5	53.2	43.4	NA
Erythromycin	171	28.0	34.6	26.7	NA
Clindamycin	186	25.5	22.1	43.3	NA

*Dorsch and others 2015.⁴

†Bacterial isolates of species accounting for a prevalence of more than two per cent were included (n=192).

AMC, amoxicillin clavulanic acid; NA, not applicable; TSO, trimethoprim sulfonamide.

as their development over a five-year period. Furthermore, the results of the present study were compared with bacterial prevalences and their susceptibilities of the previous 10 years.⁴ Over the study period of five years, 1574 urine cultures were performed, 169 (10.7 per cent) of these showed significant bacterial growth. This is in accordance with recent studies, which documented prevalence rates of 8 per cent to 22 per cent in cats with predisposing factors and in cats with clinical signs of lower urinary tract disease.^{8–12}

In the present study, female cats with bacteriuria were significantly older than males. Several studies documented an increased risk of significant bacteriuria in female cats of older ages.^{7,22} This finding can be partly explained by the short and wide urethra of females, which can relatively easily be ascended by

gastrointestinal bacteria, and by the increased prevalence of systemic comorbidities in elderly patients.

Although the vast majority of cats with significant bacteriuria (75.3 per cent) suffered from local or systemic predisposing comorbidities, 24.7 per cent of cats in this study had no documented comorbidity. This is slightly more than previously reported (13–20 per cent).^{3,4,22} It could be assumed that concurrent diseases were missed in some of the cats because not all patients were screened for comorbidities to the same extent.

In the present study, 40 per cent of the cats with a positive urine culture showed no signs of lower urinary tract disease. Approximately a third of the cats with sub-clinical bacteriuria had pyuria. This is only slightly less than in cats with clinical signs (44 per cent). This finding supports the results of various studies that showed

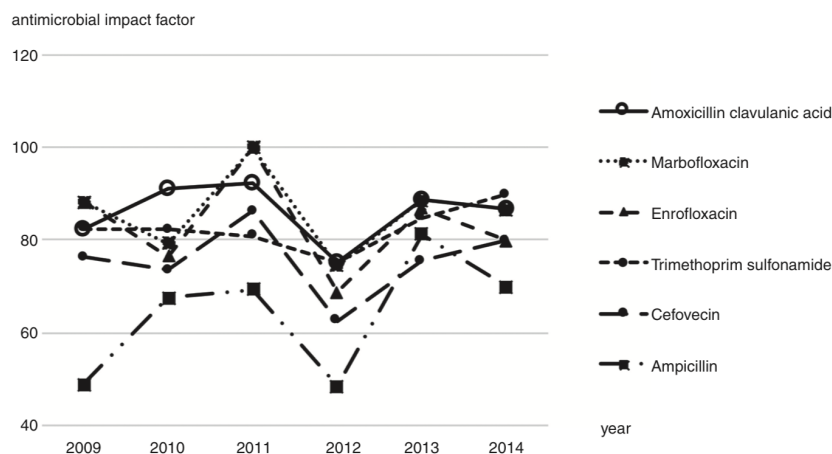
**FIG 2:** Development of the antimicrobial impact factors of commonly used and recommended antimicrobials over a five-year period.

TABLE 4: Cumulative antimicrobial impact factors of cats with UTI and cats with subclinical bacteriuria

Antimicrobial drug	UTI		Subclinical bacteriuria	
	Total isolates tested	Cumulative impact factor	Total isolates tested	Cumulative impact factor
Imipenem	84	90.5	64	88.6
Nitrofurantoin	104	86.5	72	91.6
Gentamicin	104	91.3	72	84.8
AMC	104	90.4	72	79.0
Marbofloxacin	102	85.4	71	87.5
Chloramphenicol	101	85.4	71	83.2
Enrofloxacin	104	81.7	72	84.8
TSO	104	87.5	72	79.2
Amikacin	83	85.6	65	71.1
Cefovecin	104	78.7	72	68.4
Doxycycline	104	73.9	72	79.2
Cephalothin	103	81.6	71	64.0
Ampicillin	102	72.6	71	60.4
Colistin	102	55.3	71	46.7
Erythromycin	92	29.2	65	25.8
Clindamycin	102	35.0	68	24.7

AMC, amoxicillin clavulanic acid; TSO, trimethoprim sulfonamide; UTI, urinary tract infection.

a significant association between significant pyuria and positive urine cultures.^{23–26} Pyuria is a common occurrence in cats with subclinical bacteriuria and was documented in 60 per cent of cases in one recent study.²⁶ Significant pyuria is also common in human beings with asymptomatic bacteriuria and has been identified in 90 per cent of elderly persons with asymptomatic bacteriuria.^{27–28} In human medicine, the presence or magnitude of pyuria is of no prognostic value and should not be used to guide antimicrobial treatment.²⁹

Asymptomatic bacteriuria is a common finding in healthy women and in women and men with comorbidities.³⁰ Several randomised clinical trials have found no benefits of antimicrobial treatment in asymptomatic individuals; on the contrary, negative effects, like adverse drug reactions and increasing antimicrobial resistance, can occur.^{2–31–32} Occult UTIs has also been reported in cats.^{22–33–34} In cats suffering from hyperthyroidism, DM, or CKD, subclinical bacteriuria has been reported in 10–15 per cent.^{12–23–25} A study from Norway evaluated the prevalence of occult bacteriuria in 108 healthy cats.³⁵ Significant bacteriuria was detected in only one sample. However, the study population was young with a median age of 4.4 years and approximately 40 per cent of the cats were between seven months and two years of age. Litster and others evaluated a more comprehensive study population of cats with and without comorbidities.²² They detected subclinical bacteriuria in 38 of 132 specimens (28.8 per cent). A recent study documented a prevalence of 10–13 per cent in 67 nonazotemic, older cats.³⁶ Female cats were 21 times more likely to have subclinical bacteriuria than males. Although affected cats were not treated with antimicrobials, the presence of occult UTI was not associated with the development of CKD or overall survival.³⁶

Currently, there is not enough evidence as to whether subclinical bacteriuria in cats should be treated or not. Direct comparison between human and veterinary medicine is problematic, and future prospective studies comparing outcomes with and without antimicrobial treatment in cats with subclinical bacteriuria are needed.

With a frequency of 50.5 per cent, *E. coli* was the most commonly isolated pathogen. It was followed by *Staphylococcus* species and *Enterococcus* species which occurred in 22.9 per cent and 15.1 per cent, respectively. This is in accordance with the existing literature.^{4–5–37} *Staphylococcus felis* was present in 10.9 per cent of samples. *Staphylococcus felis* is recognised as a feline urinary tract pathogen since 2007, when Litster and others documented an even higher rate of 19.8 per cent.³⁷ Nevertheless, the frequency of *Staphylococcus* species in the present study reinforces the hypothesis that *Staphylococcus felis* is a common urinary tract pathogen in cats.

In the present study, 55 per cent of cats with growth of *Enterococcus* species showed no clinical signs of lower urinary tract disease. This finding is in accordance with previous studies showing an increased prevalence of *Enterococcus* species in cats without clinical signs of lower urinary tract disease compared with cats that do have clinical signs.^{22–26}

Enterococcus species and *Proteus mirabilis* isolates were resistant to a significantly higher number of antimicrobial agents than the other isolates. *Enterococcus* species were previously considered to be commensal organisms of the gut flora with little clinical significance. Their emergence as one of the leading causes of nosocomial infections worldwide has coincided with increased expression of antimicrobial resistance.^{38–39} *Enterococcus faecalis* has intrinsic resistance to β -lactams, cephalosporins, TSO, aminoglycosides, lincosamides and fluoroquinolones.⁴⁰ Acquired antibiotic resistance can develop through sporadic mutations within intrinsic genes or through horizontal gene transfer. Great caution is required when interpreting results of in vitro susceptibility testing of *Enterococcus faecalis*, because cephalosporins, clindamycin and TSO can appear susceptible even if they are not active in vivo and should not be interpreted as effective.⁴¹ Unfortunately, this fact was not considered in the interpretation of antimicrobial resistance in the present study. For *Enterococcus* species, laboratories should not provide results of drugs to which *Enterococcus* species are inherently resistant. Additionally, *Enterococcus* species are able to form biofilms to escape antimicrobials.³⁹ The high incidence of *Enterococcus* species in 2012 could explain the decrease of almost all IFs in that specific year. While the prevalence of *Enterococcus* species decreased in the following years, the IFs increased again.

The IFs of most investigated antimicrobials remained stable or increased over the study period. When

the IFs of 2014 were compared with the mean IFs of the previous four years, the IFs of imipenem, doxycycline, cephalothin and colistin decreased significantly. Furthermore, when the mean IFs of the current study are compared with the IFs of the previous 10 years,⁴ the IFs increased in all of the evaluated antimicrobials. The increasing IFs of commonly used antimicrobials is somehow surprising and stands in contrast to the evolving threat of antimicrobial resistance worldwide. For some of the antimicrobials, the increasing IF is expected: Nitrofurantoin was withdrawn from the veterinary market in 2006 and is not used frequently anymore, which can explain the increasing susceptibility. A possible explanation for the general increase of IFs over the last 15 years is the more rational use of antimicrobials in the respective hospital. Several studies in human medicine have shown increasing sensitivities after the implementation of antimicrobial stewardship and the associated restrictive use of antimicrobials.⁴² In Australia, the use of fluoroquinolones has been restricted by national guidelines for antimicrobial drug use in human beings since 1976.⁴³ As a consequence, the incidence of fluoroquinolone-resistant *E. coli* isolates is much lower in Australia than in other countries.⁴³ The Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance was established in 1994. The programme contributed to a reduction of total antimicrobial use and to lower antimicrobial resistance rates compared with other countries.⁴⁴ Despite the reduction of antibiotic use, negative consequences (eg, a higher number of patients with acute sinusitis), were not increasing.⁴⁴

Nevertheless, the decreasing IF of imipenem is especially of public health concern as it is an important last-resort antimicrobial in human medicine. This finding emphasises the increasing risk of development of antimicrobial resistance against reserve antibiotics. In order to maintain good susceptibilities for these critically important antimicrobials, their use in veterinary medicine needs to be limited to only in very specific cases.¹⁴ Based on the findings of this study it is difficult to recommend antimicrobials for empirical treatment. The antimicrobials with the highest IFs in a recent study are an inappropriate choice due to different reasons: imipenem and nitrofurantoin are not available on the veterinary market. Due to the reasons mentioned above, imipenem is not recommended for empirical use. Regarding its efficacy and low resistance rates, nitrofurantoin is one of the first-line agents for treatment of uncomplicated UTIs in human medicine recommended by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.⁴⁵ Gentamicin is highly nephrotoxic and can be administered only parenterally, which makes it an improper choice in veterinary medicine. Fluoroquinolones are a good first-line choice for the treatment of pyelonephritis, but should not be used in uncomplicated UTIs.¹⁴

The antimicrobial use guidelines for the treatment of UTIs recommend amoxicillin and TSO as first-line drugs for UTIs in dogs and cats.¹⁴ TSO had a relative high IF of 82.7 in the present study, that had increased over the years up to 89.8 in 2014. Unfortunately, it can cause severe adverse effects, particularly idiosyncratic and immune-mediated effects can occur if it is administered for longer than seven days.^{14, 46} This is especially a concern in complicated UTIs, which need to be treated for several weeks.¹⁴ Ampicillin, which has cross-resistance to amoxicillin, the second recommended agent,¹⁴ had a low IF of only 67.2. This is consistent with a recent study from Norway, which documented a low sensitivity of 58 per cent of urinary isolates to amoxicillin.⁴⁷ A current study from human medicine identified ampicillin as the least effective antimicrobial with 90 per cent resistance in UTIs.⁴⁸ Based on the results of these studies, amoxicillin cannot be recommended for empirical treatment. AMC had a high IF of 86.4 and could be used as a first-line antimicrobial. However, the increasing prevalence of β -lactamase-producing and methicillin-resistant bacteria is a major concern in human and veterinary medicine, and the empirical use of broad-spectrum antimicrobials is a focus of criticism.

A recent European multicentre study documented antimicrobial resistance rates in bacterial isolates from feline and canine urine and reported various levels in different countries.⁵ In general, southern countries (Italy, Greece, Portugal and Spain) had higher levels of antimicrobial resistance than northern countries (Denmark and Sweden).⁵ For example, 48.2 per cent of *E. coli* isolates from Portugal and only 2.9 per cent from Denmark were AMC resistant.⁵ These strong differences emphasise the need for current location-specific, even better hospital-specific, guidelines for empirical antimicrobial treatment. These recommendations should not only be based on antimicrobial susceptibility patterns, but also on bacterial prevalence rates, and thus on calculated IFs.

The present study is a retrospective study with several limitations. Not all data regarding age, sex, history and clinical signs were available. Pretreatment with antimicrobials could have influenced susceptibility patterns. Additionally, not all cats were screened for comorbidities to the same extent and some comorbidities may have been missed. For some of the documented comorbidities, for example, obstipation or perigenital dermatitis, it is hard to evaluate retrospectively whether these are true comorbidities or rather clinical signs of UTI. The plates were incubated for 48 hours and the incubation period was extended to 72 hours if indicated. However, slow-growing bacteria, like *Corynebacterium* species, may require longer time periods to appear in cultures.⁴⁹ It cannot be excluded that some slow-growing bacteria were missed in the present study. Unfortunately, it was not possible to compare all antimicrobial IFs with the IFs of the previous 10 years, because the

antimicrobial panel varied over the years. The antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC) was not calculated. MIC could have provided additional information, for example, proximity to the end point, which could influence the clinical decision.

In conclusion, IFs remained relatively stable over the five-year period and were higher than that of the previous 10 years in the same institution. To maintain and improve susceptibilities for commonly used antimicrobials, results of urine culture and susceptibility testing should be awaited whenever possible before starting antimicrobial treatment, and antimicrobials with a narrow spectrum of activity should be used. Empirical treatment is only rarely indicated (eg, pyelonephritis or signs of sepsis) and should be based on bacterial prevalence and antimicrobial resistance rates determined locally. Subclinical bacteriuria is more common than previously thought. It is important to differentiate between cats with UTI and subclinical bacteriuria. However, further prospective studies are needed to detect whether cats without clinical signs of lower urinary tract disease should be treated or not.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

© British Veterinary Association (unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

References

- 1 SYKES JEW, JODI L. Bacterial Infection of the Genitourinary Tract. In *Canine and Feline Infectious Diseases*. Louis: Saunders, 2013:871–85.
- 2 NICOLLE LE, BRADLEY S, COLGAN R, *et al*. Infectious diseases society of america guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
- 3 MARTINEZ-RUZAFA I, KRUGER JM, MILLER R, *et al*. Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *J Feline Med Surg* 2012;14:729–40.
- 4 DORSCH R, VON VOPELIUS-FELDT C, WOLF G, *et al*. Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period. *Vet Rec* 2015;176:201.
- 5 MARQUES C, GAMA LT, BELAS A, *et al*. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet Res* 2016;12:213.
- 6 KRUGER JM, OSBORNE CA, GOYAL SM, *et al*. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 1991;199:211–6.
- 7 LEKCHAROENSUK C, OSBORNE CA, LUJICH JP. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:1429–35.
- 8 GERBER B, BORETTI FS, KLEY S, *et al*. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005;46:571–7.
- 9 SEVIK BK, TRANGERUD C, OTTESEN N, *et al*. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg* 2011;13:410–7.
- 10 DORSCH R, REMER C, SAUTER-LOUIS C, *et al*. Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere* 2014;42:231–9.
- 11 BAILIFF NL, NELSON RW, FELDMAN EC, *et al*. Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2006;20:850–5.
- 12 MAYER-ROENNE B, GOLDSTEIN RE, ERB HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2007;9:124–32.
- 13 DORSCH R, VON VOPELIUS-FELDT C, WOLF G, *et al*. Urinary tract infections in cats. Prevalence of comorbidities and bacterial species, and determination of antimicrobial susceptibility to commonly used antimicrobial agents. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2016;44:227–36.
- 14 WEESE JS, BLONDEAU JM, BOOTHE D, *et al*. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Vet Med Int* 2011;2011:1–9.
- 15 NEU HC, WINSHELL EB. In vitro antimicrobial activity of 6(D(-)-amino-p-hydroxyphenylacetamido) penicillanic acid, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1970;10:407–10.
- 16 BROGEDEN RN, SPEIGHT TM, AVERY GS. Amoxycillin: A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1975;9:88–140.
- 17 STAMEY TA, FAIR WR, TIMOTHY MM, *et al*. Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1974;291:1159–63.
- 18 LEES GE, ROGERS KS. Treatment of urinary tract infections in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189:648–52.
- 19 KIETZMANN M, NIEDORF F, KRAMER S, *et al*. Plasma and urine concentrations of marbofloxacin following single subcutaneous administration to cats. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2011;124:83–8.
- 20 BLONDEAU JM, TILLOTSON GS. Formula to help select rational antimicrobial therapy (FRAT): its application to community- and hospital-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:145–50.
- 21 BALL KR, RUBIN JE, CHIRINO-TREJO M, *et al*. Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002–2007. *Can Vet J* 2008;49:985–90.
- 22 LITSTER A, MOSS S, PLATELL J, *et al*. Occult bacterial lower urinary tract infections in cats: urinalysis and culture findings. *Vet Microbiol* 2009;136:130–4.
- 23 BAILIFF NL, WESTROPP JL, NELSON RW, *et al*. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol* 2008;37:317–22.
- 24 LITSTER A, THOMPSON M, MOSS S, *et al*. Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem. *Vet J* 2011;187:18–22.
- 25 WHITE JD, STEVENSON M, MALIK R, *et al*. Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2013;15:459–65.
- 26 PUCHOT ML, COOK AK, POHLIT C. Subclinical bacteriuria in cats: prevalence, findings on contemporaneous urinalyses and clinical risk factors. *J Feline Med Surg* 2017;19:1238–44.
- 27 HOOTON TM, SCHOLES D, STAPLETON AE, *et al*. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992–7.
- 28 NICOLLE LE. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:423–36.
- 29 NICOLLE LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(Suppl 1):42–8.
- 30 NICOLLE LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:367–94.
- 31 MEILAND R, GEERLINGS SE, STOLK RP, *et al*. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:2222–7.
- 32 NICOLLE LE. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. *Pathogens* 2016;5:38.
- 33 MCGUIRE NC, SCHULMAN R, RIDGWAY MD, *et al*. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:541–4.
- 34 OLBY NJ, MACKILLOP E, CERDA-GONZALEZ S, *et al*. Prevalence of urinary tract infection in dogs after surgery for thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med* 2010;24:1106–11.
- 35 EGGERTSDÖTTIR AV, SEVIK BK, HALVORSEN I, *et al*. Occurrence of occult bacteriuria in healthy cats. *J Feline Med Surg* 2011;13:800–3.
- 36 WHITE JD, CAVE NJ, GRINBERG A, *et al*. Subclinical bacteriuria in older cats and its association with survival. *J Vet Intern Med* 2016;30:1824–9.
- 37 LITSTER A, MOSS SM, HONNERY M, *et al*. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Vet Microbiol* 2007;121:182–8.
- 38 BONTEN MJ, WILLEMS R, WEINSTEIN RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001;1:314–25.
- 39 REYES K, BARDOSSY AC, ZERVOS M. Vancomycin-resistant enterococci: epidemiology, infection prevention, and control. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30.
- 40 HOLLENBECK BL, RICE LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence* 2012;3:421–569.
- 41 PAPICH MG. Antimicrobial susceptibility testing for feline urinary tract isolates. *J Feline Med Surg* 2016;18:183–4.
- 42 HUTTNER B, HARBARTH S, NATHWANI D. Success stories of implementation of antimicrobial stewardship: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:954–62.
- 43 CHENG AC, TURNIDGE J, COLLIGNON P, *et al*. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1453–60.
- 44 MÖLSTAD S, ERNTELL M, HANBERGER H, *et al*. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis* 2008;8:125–32.
- 45 GUPTA K, HOOTON TM, NABER KG, *et al*. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103–e120.
- 46 NOLI C, KOEMAN JP, WILLEMSE T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet Q* 1995;17:123–8.
- 47 LUND HS, SKOGTUN G, SØRUM H, *et al*. Antimicrobial susceptibility in bacterial isolates from Norwegian cats with lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg* 2015;17:507–15.
- 48 MOHAMMED MA, ALNOUR TM, SHAKURFO OM, *et al*. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection in Messalata Central Hospital, Libya. *Asian Pac J Trop Med* 2016;9:771–6.
- 49 BAILIFF NL, WESTROPP JL, JANG SS, *et al*. *Corynebacterium urealyticum* urinary tract infection in dogs and cats: 7 cases (1996–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:1676–80.



IV. DISKUSSION

In der durchgeführten retrospektiven Studie wurde die Bakterienprävalenz bei Katzen mit signifikanter Bakteriurie über fünf Jahre untersucht. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit gängiger Antibiotika sowie deren Entwicklung analysiert. Anschließend wurden die Ergebnisse mit den Antibiotikawirksamkeiten der vorangegangenen zehn Jahre am gleichen Institut verglichen (DORSCH et al., 2015).

In der fünfjährigen Studienperiode wurden insgesamt 1.574 feline Urinproben kultiviert. Bei 169 (10,7 %) dieser Proben lag eine signifikante Bakteriurie (definiert als $\geq 10^3$ KBE/ml bei Zystozenteseproben und $\geq 10^4$ KBE/ml bei Katheterproben) vor. Dies entspricht der in anderen europäischen Studien dokumentierten Prävalenz von 8 – 12 % bei Katzen mit klinischen Symptomen einer Erkrankung der unteren Harnwege (GERBER et al., 2005; BAILIFF et al., 2006; MAYER-ROENNE et al., 2007; SAEVIK et al., 2011; DORSCH et al., 2014). Die Ergebnisse dieser Studien beweisen, dass eine signifikante Bakteriurie bei Katzen deutlich häufiger vorliegt als früher angenommen (KRUGER et al., 1991; LEKCHAROENSUK et al., 2001).

In der vorliegenden Studie hatten weibliche Katzen (54,3 %) häufiger eine signifikante Bakteriurie als männliche (43,4 %). Außerdem waren betroffene weibliche Katzen signifikant älter (Durchschnittsalter 11,8 Jahre) als männliche (Durchschnittsalter 9,8 Jahre). Es ist bekannt, dass weibliche Katzen deutlich häufiger eine signifikante Bakteriurie haben als männliche und die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt (BAILIFF et al., 2006; DORSCH et al., 2015; PUCHOT et al., 2017). Die Prädisposition weiblicher Tiere kann vor allem durch die kurze und weite Urethra, durch die Bakterien leichter aufsteigen können, erklärt werden (BAILIFF et al., 2006; STIFFLER et al., 2006). Bei Rüden ist außerdem beschrieben, dass das Prostatasekret bakteriostatisch und bakterizid wirkt und damit einer bakteriellen Kolonisierung entgegenwirkt (YOUMANS et al., 1938). Vergleichbare Daten sind für Kater nicht verfügbar. Das statistisch signifikant jüngere Alter betroffener Kater kann damit erklärt werden, dass sie häufig eine lokale Prädisposition, z. B. einen Harnkatheter, haben (DORSCH et al., 2016). In der vorliegenden Studie hatten 15 Kater, aber keine weibliche Katze, einen Harnkatheter. Tiere mit einem Harnkatheter waren signifikant jünger

(Durchschnittsalter 7 Jahre) als andere Katzen (Durchschnittsalter 11,4 Jahre). Die häufigste Indikation für das Legen eines Harnkatheters ist eine Urethraobstruktion. Diese wird bei Katzen am häufigsten durch die sterile idiopathische Zystitis, die in der Regel bei mittelalten Tieren (Durchschnittsalter 5,1 Jahre) auftritt, ausgelöst (DORSCH et al., 2014). Trotz aseptischer Katheterisierung, sorgfältiger Katheterpflege und Verwendung eines geschlossenen Systems haben nach 48-stündiger Katheterisierung 22 – 33 % der Katzen eine signifikante Bakteriurie (HUGONNARD et al., 2013; DORSCH et al., 2016). Auch bei katheterisierten humanmedizinischen Patienten kommt es pro Tag zu einem 2 – 7 %igen Anstieg der Patienten mit Bakteriurie (BACHMAN et al., 1993; CHAUDHRY et al., 1993). Bei Patienten mit Langzeitkathetern liegt sogar zu nahezu 100 % eine Bakteriurie vor (WARREN et al., 1982).

Die steigende Prävalenz im Alter kann durch die Zunahme von prädisponierenden systemischen Erkrankungen, insbesondere CNE (Durchschnittsalter 12,6 Jahre), Hyperthyreose (Durchschnittsalter 12,5 Jahre) und D. mellitus (Durchschnittsalter 11,9 Jahre) begründet werden (BROUSSARD et al., 1995; PRAHL et al., 2007; LEDERER et al., 2009).

Über 75 % der Katzen mit signifikanter Bakteriurie dieser Studie litten an lokalen oder systemischen Begleiterkrankung. Das ist etwas weniger als die in vorigen Studien beschriebenen 80 – 87 % (LITSTER et al., 2009; MARTINEZ-RUZAFI et al., 2012; DORSCH et al., 2015). Da es sich in der vorliegenden Untersuchung um eine retrospektive Studie handelt und nicht alle Katzen in gleichem Umfang untersucht wurden, ist es möglich, dass nicht alle prädisponierenden Erkrankungen diagnostiziert beziehungsweise dokumentiert wurden. Dennoch zeigen diese Ergebnisse, dass bei Katzen mit Bakteriurie sehr häufig eine prädisponierende Erkrankung vorliegt. Katzen mit signifikanter Bakteriurie sollten daher auf potentiell behandelbare Begleiterkrankungen untersucht werden. Dies gilt insbesondere für Tiere mit wiederkehrenden Infektionen.

In der vorliegenden Studie hatten ungefähr ein Drittel der Katzen mit signifikanter Bakteriurie keine klinischen Symptome einer Harnwegserkrankung. In der Humanmedizin ist die asymptomatische Bakteriurie definiert als Isolation von Bakterien in einer adäquat gewonnenen Urinprobe von einem Patienten ohne klinische Symptome einer Harnwegsinfektion (NICOLLE et al., 2005). Da Tiere im Gegensatz zum Menschen mögliche Symptome, wie Schmerzen beim

Urinabsatz, nicht kommunizieren können und davon auszugehen ist, dass weder der Besitzer noch der Tierarzt in der Lage ist, alle Symptome klinisch zu erfassen, erscheint der Begriff „subklinische Bakteriurie“ in der Tiermedizin besser geeignet.

In der Humanmedizin variiert die Prävalenz asymptomatischer Bakteriurie je nach Alter, Geschlecht, sexueller Aktivität und Begleiterkrankungen. Die Prävalenz bei gesunden Frauen steigt mit dem Alter, so sind 1 % der Mädchen im Schulalter und mehr als 20 % der Frauen über 80 Jahren betroffen (NICOLLE, 2003). Gesunde junge Männer haben nur sehr selten eine asymptomatische Bakteriurie, aber auch hier nimmt die Häufigkeit mit dem Alter zu. So sind 3,6 – 19 % der Männer über 70 Jahren betroffen (NICOLLE, 2003). Die steigende Prävalenz asymptomatischer Bakteriurie bei älteren Männern wird vor allem mit der Zunahme von prädisponierenden Erkrankungen, insbesondere der Prostatahyperplasie und damit verbundener obstruktiver Uropathien, erklärt (LIPSKY, 1989; NICOLLE, 2009). Menschen mit Begleiterkrankungen, z. B. D. mellitus, Nephropathien und neurologische Erkrankungen, die zu Urinabsatzproblemen führen, sind häufiger betroffen (CHAUDHRY et al., 1993; WAITES et al., 1993; ZHANEL et al., 1995). Auch bei Katzen variiert die Prävalenz abhängig von der untersuchten Population relativ stark. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie dokumentierte Litster et al. (2009) eine subklinische Bakteriurie bei 29 % der untersuchten Urinproben (LITSTER et al., 2009). Auch bei Katzen sind weibliche Tiere häufiger betroffen als männliche. In einer aktuellen Studie hatten weibliche Katzen sogar ein 21fach höheres Risiko einer subklinischen Bakteriurie als männliche (WHITE et al., 2016). Zusätzlich steigt die Prävalenz subklinischer Bakteriurie bei weiblichen Katzen mit dem Alter (MAYER-ROENNE et al., 2007; BAILIFF et al., 2008; LITSTER et al., 2009; WHITE et al., 2013). Eine vergleichbare Altersassoziation konnte bei männlichen Katzen bisher nicht gezeigt werden.

Ein weiterer Unterschied zwischen Human- und Tiermedizin ist die Technik der Uringewinnung. In der Humanmedizin werden in der Regel Spontanurinproben kultiviert, während in der Tiermedizin dagegen meistens Zystozenteseproben untersucht werden. In der Tiermedizin wird daher ein Wachstum von $>10^3$ KBE/ml bei Zystozentese- und Katheterproben, unabhängig davon ob klinische Symptome vorliegen oder nicht, als diagnostisch angesehen (LEES et al., 1984; BARTGES, 2004). Aufgrund der möglichen Kontamination sollte dagegen bei Frauen immer zwei Spontanurinproben untersucht werden. Wenn in beiden Proben $\geq 10^5$ KBE/ml

des gleichen bakteriellen Isolats nachgewiesen werden, ist von einer asymptomatischen Bakteriurie auszugehen (NICOLLE et al., 2005). Bei Männern ist eine einzelne, sauber gewonnene Urinprobe mit $\geq 10^5$ KBE/ml ausreichend (NICOLLE et al., 2005).

In der vorliegenden Studie hatten 37 % der Katzen mit subklinischer Bakteriurie mit mehr als fünf Leukozyten/HPF eine signifikante Pyurie. Dieser Anteil lag nur wenig unter dem der Katzen mit klinischen Harnwegsinfektionen, von denen 44 % eine Pyurie hatten. In anderen tiermedizinischen Studien hatte ebenfalls ein großer Teil der Katzen mit subklinischer Bakteriurie eine Pyurie (LITSTER et al., 2009; PUCHOT et al., 2017). Obwohl eine Pyurie für das Vorliegen einer Entzündung im Harntrakt spricht, haben auch viele humanmedizinische Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie eine Pyurie (NICOLLE, 2009). In der Humanmedizin variiert die Prävalenz von Pyurie bei asymptomatischer Bakteriurie mit dem Alter und den Begleiterkrankungen. So haben beispielsweise 32 % der jungen Frauen, aber 70 % der diabetischen Frauen und über 90 % der älteren Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie eine Pyurie (ZHANEL et al., 1995; HOOTON et al., 2000; NICOLLE, 2009).

Ein wichtiger Faktor, der zur Beurteilung der Relevanz asymptomatischer beziehungsweise subklinischer Bakteriurien herangezogen werden muss, ist die Virulenz der auslösenden Bakterien. Die meisten pathogenen extraintestinalen *E. coli* gehören zu den Gruppen B2 und D, während Kommensale zu den Gruppen A und B1 gehören (CLERMONT et al., 2000). Bei Katzen mit subklinischer Bakteriurie gehören über 80 % der *E. coli*-Isolate phylogenetisch zur Gruppe B2 (LITSTER et al., 2009). Dies könnte darauf hinweisen, dass die meisten der subklinischen Bakteriurien bei Katzen von pathogenen Erregern ausgelöst werden und daher nicht als gutartig eingeschätzt werden dürfen. In der Humanmedizin wurde dagegen der gutartige Charakter asymptomatischer Bakteriurien durch eine geringere Virulenz der isolierten Stämme erklärt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die von Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie isolierten *E. coli* nicht hämolytisch oder adhäsiv sind (LINDBERG, 1975; EDÉN et al., 1976; SVANBORG und GODALY, 1997; VRANEŠ et al., 2003). Aktuellere Studien haben allerdings mittels Molekularanalysen ermittelt, dass *E. coli*-Isolate symptomatischer und asymptomatischer Bakteriurien oft zur gleichen phylogenetischen Gruppe gehören (MABBETT et al., 2009). Die meisten

asymptomatischen Isolate exprimieren aber deutlich weniger Fimbrien, die die Adhäsion am Uroepithel vermitteln, und sind weniger hämolytisch als Isolate, die eine Zystitis oder Pyelonephritis auslösen (MABBETT et al., 2009). Es wurden aber auch Stämme nachgewiesen, die zwar sehr gut an humanem Epithel anhaften, aber die proinflammatorische Wirtsreaktion unterdrücken (MABBETT et al., 2009). Es ist daher anzunehmen, dass sowohl bakterielle Virulenzfaktoren als auch unterschiedliche Wirtsreaktionen eine wichtige Rolle bei der Entstehung asymptomatischer beziehungsweise subklinischer Bakteriurie spielen.

Aus der Humanmedizin weiß man, dass das Vorliegen einer asymptomatischen Bakteriurie zwar ein prädisponierender Faktor für klinische Harnwegsinfektionen ist, eine antibiotische Therapie aber weder die Prävalenz der Bakteriurie noch die Häufigkeit klinischer Episoden senkt (NICOLLE et al., 2005; MEILAND et al., 2006; NICOLLE, 2016; KÖVES et al., 2017). Das Risiko von Medikamentennebenwirkungen und Resistenzentwicklungen ist daher unverhältnismäßig hoch. Außerdem wird vermutet, dass die Kolonisierung des Harntraktes mit Bakterien geringer Virulenz, vor Infektionen mit hoch-virulenten Erregern schützt (CAI et al., 2012; KÖVES et al., 2017). Eine antibiotische Therapie wird daher nur bei schwangeren Frauen, Patienten innerhalb von drei Monaten nach einer Nierentransplantation und vor urogenitalen Eingriffen empfohlen (NICOLLE et al., 2005; KÖVES et al., 2017). Aufgrund der therapeutischen Konsequenz sollten auch nur diese Patientenpopulationen auf das Vorliegen einer asymptomatischen Bakteriurie untersucht werden.

In der Tiermedizin ist die Studienlage bislang nicht ausreichend, um evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von Katzen mit subklinischer Bakteriurie zu erstellen. Eine aktuelle Studie konnte aber zeigen, dass das Vorliegen einer subklinischen Bakteriurie bei älteren nicht-azotämischen Katzen nicht mit der Entwicklung von Nephropathien oder der Überlebenszeit assoziiert war, obwohl die Tiere nicht behandelt wurden (WHITE et al., 2016). Zusätzlich ist bekannt, dass eine Antibiotikatherapie innerhalb der letzten drei Monate ein wesentlicher Risikofaktor für Harnwegsinfektionen mit multiresistenten *E. coli* ist (HERNANDEZ et al., 2014). Von den meisten Experten wird daher empfohlen, subklinische Bakteriurien bei Katzen nur in Sonderfällen, z. B. bei erhöhtem Risiko aufsteigender Infektionen aufgrund von Immunsuppression oder Nephropathien, zu behandeln. Einigkeit besteht aufgrund der besonders hohen Gefahr der

Resistenzentwicklung insbesondere im Hinblick darauf, dass subklinische Infektionen mit *Enterococcus faecalis* nicht behandelt werden sollten.

Das in der vorliegenden Studie am häufigsten identifizierte Bakterienisolat war mit 50,5 % *E. coli*. *Staphylococcus* spp. machten 22,9 % und *Enterococcus* spp. 15,1 % der nachgewiesenen Uropathogene aus. Seltener wurden *Streptococcus* spp. (3,6 %) und *Proteus mirabilis* (2,6 %) isoliert. Dies entspricht im Wesentlichen der Verteilung früherer Studien (LITSTER et al., 2007; DORSCH et al., 2015; MARQUES et al., 2016). *Staphylococcus felis* wurde 2007 erstmals als Uropathogen beschrieben und lag damals bei etwas 20 % der positiven Urinproben vor (LITSTER et al., 2007). In der vorliegenden Studie konnte *Staphylococcus felis* zwar nur bei 10,9 % der positiven Urinkulturen nachgewiesen werden, dennoch zeigt dieses Ergebnis, dass *Staphylococcus felis* ein relativ häufiges und damit wichtiges Isolat bei Katzen mit signifikanter Bakteriurie ist.

In der vorliegenden Studie wurde außerdem die Wirksamkeit der im Antibiogramm getesteten Antibiotika und die Entwicklung der Anteile resistenter Isolate im beobachteten Zeitraum von fünf Jahren untersucht. *Enterococcus* spp. und *Proteus mirabilis*-Isolate waren resistent gegenüber signifikant mehr Antibiotika als andere Isolate. Sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin haben *Enterococcus* spp. als Auslöser von nosokomialen Infektionen in den letzten 15 Jahren enorm an Bedeutung gewonnen (BONTEN et al., 2001; REYES et al., 2016). Dies liegt vor allem an den Resistenzen gegen gängige Antibiotika sowie an der Bildung von Biofilmen, die zusätzlich dazu führen, dass sie der Antibiotikawirkung entgehen (HOLLENBECK und RICE, 2012; REYES et al., 2016). Bei der Interpretation von *in-vitro*-Resistenztests ist unbedingt zu beachten, dass Cephalosporine, Clindamycin und TSO *in vitro* wirksam gegenüber *Enterococcus faecalis* erscheinen können, dies *in vivo* aber nicht sind (PAPICH, 2016). Damit dies nicht falsch interpretiert wird, sollten mikrobiologische Labore daher keine Ergebnisse für die entsprechenden Antibiotika angeben.

Zur Beurteilung der Antibiotikawirksamkeit wurden in dieser Studie Impact-Faktoren berechnet (BLONDEAU und TILLOTSON, 1999). Diese beschreiben die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Antibiotikum wirksam ist. Das Konzept wurde in der Tiermedizin bisher nur selten angewendet (BALL et al., 2008; DORSCH et al., 2015), hat aber den Vorteil, dass sowohl Bakterienprävalenzen als auch Resistenzen berücksichtigt werden. Die Impact-Faktoren erlauben es,

Resistenzentwicklungen bakterienübergreifend einzuschätzen und helfen, ein für die empirische Therapie geeignetes Antibiotikum zu wählen. Wie wichtig dabei regionale Daten sind, zeigt eine aktuelle europäische Studie, die Resistenzen bei kaninen und feline Uropathogenen untersucht hat (MARQUES et al., 2016). In dieser Studie wurde anhand von über 22.000 Isolaten aus 14 Ländern massive regionale Resistenzunterschiede gezeigt (MARQUES et al., 2016). Grundsätzlich ist der Anteil resistenter Bakterien in den südlichen Ländern (Italien, Griechenland, Portugal und Spanien) deutlich höher als in den nördlichen Ländern (Dänemark und Schweden) (MARQUES et al., 2016). Multiresistente *E. coli*-Isolate haben in Südeuropa eine deutlich höhere Prävalenz als in Nordeuropa (MARQUES et al., 2016). So sind fast 30 % der italienischen und spanischen *E. coli*-Isolate, aber nur 0,24 % der schwedischen *E. coli*-Isolate multiresistent (MARQUES et al., 2016). Diese gravierenden Unterschiede lassen sich vermutlich auf den restriktiveren Antibiotikaeinsatz in den nördlichen Ländern zurückführen. Sie unterstreichen aber auch, wie wichtig es ist, bei der Wahl eines Antibiotikums zur empirischen Therapie aktuelle und regionale Prävalenzen sowie Resistenzen zu berücksichtigen.

Die Impact-Faktoren der meisten Antibiotika blieben in der vorliegenden Studie über die Studiendauer von fünf Jahren stabil oder stiegen sogar an. Wenn man die Impact-Faktoren von 2014 mit den durchschnittlichen Impact-Faktoren der vorangegangenen vier Jahre vergleicht, sind die Impact-Faktoren von Imipenem, Doxycyclin, Cephalothin und Colistin signifikant abgefallen. Auch wenn Imipenem dennoch zu den wirksamsten Antibiotika gehört, sind die steigenden Resistenzen sehr bedenklich. Da Imipenem ein wichtiges humanmedizinisches Reserveantibiotikum ist, muss eine zunehmende Resistenzentwicklung möglichst vermieden werden. Der Einsatz von Reserveantibiotika sollte stark limitiert werden und in der Tiermedizin, wenn überhaupt, nur nach sehr genauer Indikationsstellung erfolgen. Um den Einsatz eines Reserveantibiotikums zu rechtfertigen, sollten strenge Voraussetzungen erfüllt werden. Hierzu gehört, dass die Infektion zu klinischen Symptomen führt und diese kulturell nachgewiesen wurde (WEESE et al., 2011). Eine subklinische Infektion rechtfertigt dagegen nicht die Verwendung eines Reserveantibiotikums. Es müssen Resistenzen gegen alle anderen geeigneten Antibiotika vorliegen und das Reserveantibiotikum nach Antibiogramm wirksam sein (WEESE et al., 2011). Zusätzlich muss die Infektion potentiell behandelbar sein (WEESE et al., 2011). Reserveantibiotika sind in der Tiermedizin in Fällen mit

schlechter Prognose kontraindiziert. Der Kliniker sollte, wenn nötig, einen Mikrobiologen konsultieren und sich über mögliche Alternativen beraten lassen (WEESE et al., 2011). Nur wenn keine andere Option sinnvoll ist, kann der Einsatz eines Reserveantibiotikums erwogen werden.

Im Jahr 2012 kam es zum Absinken nahezu aller Impact-Faktoren. Dies kann durch die höhere Inzidenz von *Enterococcus* spp.-Isolaten in diesem Jahr erklärt werden. Während die *Enterococcus* spp.-Infektionen in den darauffolgenden Jahren wieder absanken, kam es zu einer deutlichen Erhöhung der Impact-Faktoren und damit zu einer verbesserten Resistenzlage.

Wenn die durchschnittlichen Impact-Faktoren dieser Studie mit den Impact-Faktoren der vorangegangenen zehn Jahre verglichen werden, ist die Wirksamkeit aller evaluierten Antibiotika stabil geblieben oder sogar angestiegen. Dieses Ergebnis ist angesichts der weltweit zunehmenden Antibiotikaresistenzen überraschend. Für einen Teil der Antibiotika kann dies mit dem seltenen Einsatz in der Tiermedizin erklärt werden. Nitrofurantoin wurde beispielsweise 2006 vom tiermedizinischen Markt genommen und wird seitdem kaum noch verwendet. Die stabile beziehungsweise steigende Wirksamkeit anderer Antibiotika kann durch den vernünftigeren und restriktiveren Einsatz innerhalb der letzten Jahre am Institut begründet werden.

Mehrere humanmedizinische Studien konnten eine Verbesserung der Resistenzlage nach der Umsetzung von Leitlinien für den vernünftigen Umsatz mit Antibiotika dokumentieren (MOLSTAD et al., 2008; HUTTNER et al., 2014). Zum Beispiel wurde der Einsatz von Fluorchinolonen in Australien 1976 durch nationale Richtlinien stark eingeschränkt (CHENG et al., 2012). Mittlerweile liegt die Inzidenz Fluorchinolon-resistenter *E. coli*-Isolate in Australien weit unter derer anderer Länder (CHENG et al., 2012). Ein weiteres sehr gutes Beispiel für den erfolgreichen Einsatz von nationalen Richtlinien ist Schweden, wo 1994 ein entsprechendes Programm etabliert wurde. Während der Antibiotikaeinsatz von 1980 bis 1990 kontinuierlich angestiegen ist, kam es innerhalb von zehn Jahren nach Einführung der Richtlinien zu einem deutlichen Abfall. So wurden insgesamt 15 % weniger Antibiotikum eingesetzt, bei Kindern waren es sogar über 50 % weniger und der Einsatz von Makroliden wurde um 65 % reduziert (MOLSTAD et al., 2008). Die Resistenzen der meisten Bakterienspezies blieben über den Zeitraum niedrig. Nur bei *Streptococcus pneumoniae* kam es trotz des reduzierten

Antibiotikaeinsatzes zu einer Resistenzzunahme (MOLSTAD et al., 2008). Seit 2000 kam es aber bei schwedischen Pneumokokken-Isolaten im Gegensatz zu den meisten anderen europäischen Ländern nicht mehr zu einem Resistenzanstieg (MOLSTAD et al., 2008). Obwohl in Schweden deutlich weniger Antibiotika eingesetzt wurden, kam es nicht zu einem Anstieg von Infektionen, die durch einen geringen Antibiotikaeinsatz begründet werden könnten (SVENSSON et al., 2004; SHARLAND et al., 2005; GRIGORYAN et al., 2006; MOLSTAD et al., 2008).

In den letzten Jahrzehnten haben mehrere Studien einen signifikanten Anstieg der Antibiotikaresistenzen und multiresistenten Bakterien bei Hunden und Katzen gezeigt (NORMAND et al., 2000; COHN et al., 2003; POMBA et al., 2014). Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen führt nicht nur zu fatalen Konsequenzen beim individuellen Patienten, sondern stellt auch eine ernsthafte Bedrohung der Weltgesundheit dar. Zum einen kann es durch horizontalen Gentransfer zum schnellen Austausch von Resistenzgenen kommen, zum anderen hat ein Teil der Bakterien zoonotisches Potential (WAGNER et al., 2014). Mehrere Studien haben gezeigt, dass Haustiere und deren Besitzer Träger der gleichen *E. coli*-Stämme sind (GUARDABASSI et al., 2004; JOHNSON und CLABOTS, 2006; JOHNSON et al., 2008b; JOHNSON et al., 2008a; STENSKE et al., 2009). Insbesondere Harnwegsinfektionen durch UPEC können eine in beide Richtungen (Mensch zu Tier und Tier zu Mensch) übertragbare Zoonose sein (JOHNSON und CLABOTS, 2006; JOHNSON et al., 2008b; JOHNSON et al., 2008a).

Um den weltweiten Trend der Resistenzentwicklung zu durchbrechen, ist auch in der Tiermedizin der restriktive und vernünftige Einsatz von Antibiotika elementar. In Deutschland ist im Februar 2018 die rechtlich bindende „Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)“ in Kraft getreten. Seitdem dürfen Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation nur noch eingesetzt werden, wenn eine Zulassung für die entsprechende Tierart vorliegt. Eine Umwidmung ist nur dann zulässig, wenn „die arzneiliche Versorgung der Tiere ernstlich gefährdet ist“. Bei Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation muss grundsätzlich sowie bei Umwidmung anderer Antibiotika ein Antibiotogramm erstellt werden. Außerdem hat die Bundestierärztekammer 2015 praxisorientierte „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln“ herausgegeben. Die Leitlinien sind zwar nicht rechtlich bindend, definieren aber die im Umgang mit

Antibiotikum erforderliche Sorgfalt. Sie besagen, dass Antibiotika nur therapeutisch, nicht aber prophylaktisch eingesetzt werden dürfen, der Einsatz immer eine fachgerechte Diagnose erfordert, das Antibiotikum auf Grundlage pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Kriterien gewählt werden sollte und eine geeignete Therapiedauer einzuhalten ist. Außerdem fordern die Leitlinien, dass „antibiotische Reservemittel“, insbesondere Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation, nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Grundsätzlich sollte die antibiotische Therapie auf den Ergebnissen der Kultur und des Antibiogramms basieren (WEESE et al., 2011). Eine sofortige empirische Therapie ist nur in Ausnahmefällen, wie z. B. bei einer akuten Pyelonephritis oder Urosepsis, indiziert. In diesen Situationen sollten regionale, idealerweise sogar klinikspezifische Bakterienprävalenzen sowie deren Resistenzen berücksichtigt werden. Die Berechnung von Impact-Faktoren kann hierbei helfen.

Es ist schwierig auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse Antibiotika für den empirischen Einsatz bei Harnwegsinfektionen zu empfehlen. Die Medikamente mit den höchsten Impact-Faktoren sind aus unterschiedlichen Gründen ungeeignet. Nitrofurantoin und Imipenem, die Antibiotika mit den höchsten Impact-Faktoren, sind beide tiermedizinisch nicht zugelassen. Zusätzlich handelt es sich bei Imipenem um ein wichtiges Reserveantibiotikum, dass wie oben beschrieben in der Tiermedizin gar nicht oder nur unter genau definierten Umständen eingesetzt werden sollte. Gentamycin, das Antibiotikum mit dem dritthöchsten Impact-Faktor, ist stark nephrotoxisch (GRAUER, 2005). Dessen Anwendung ist daher mit hohen Risiken verbunden. Außerdem kann Gentamycin nur parenteral appliziert werden, was den Einsatz in der Tiermedizin zusätzlich limitiert. In den Richtlinien werden TSO und Amoxicillin als Antibiotika der ersten Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen empfohlen (WEESE et al., 2011). In der vorliegenden Studie hat TSO eine relativ gute Wirksamkeit mit einem Impact-Faktor von 82,7, der 2014 sogar auf 89,8 gestiegen ist. Potentielle Medikamentenreaktionen, insbesondere idiosynkratische und immun-medierte Nebenwirkungen, limitieren allerdings den längerfristigen Einsatz (NOLI et al., 1995; WEESE et al., 2011). Da bei einer unkomplizierten Harnwegsinfektion eine Therapiedauer von sieben Tagen empfohlen wird, ist TSO eine adäquate Wahl, sofern eine empirische Therapie notwendig ist. TSO schmeckt allerdings sehr bitter, induziert bei vielen Katzen

Hypersalivation und ist daher teilweise schwierig zu applizieren. Dies könnte potentiell zur unsachgemäßen Verabreichung führen, was wiederum die Resistenzentstehung fördern würde. Amoxicillin war nicht Teil des standardisierten Antibiotogramms. Es hat aber eine vollständige Kreuzresistenz zu Ampicillin (NEU und WINSHELL, 1970; BROGEDEN et al., 1975). Ampicillin hat in der vorliegenden Studie eine relativ niedrige Wirksamkeit mit einem Impact-Faktor von 67,2. In einer weiteren aktuellen Studie waren über 58 % der Uropathogene resistent gegen Amoxicillin (LUND et al., 2015). Auch in einer humanmedizinischen Studie waren über 90 % der untersuchten Bakterienisolate resistent gegen Ampicillin (MOHAMMED et al., 2016). Auf Grundlage dieser Ergebnisse ist weder Amoxicillin noch Ampicillin für eine empirische Antibiotikatherapie geeignet. AmoxiClav wird neben TSO zur Therapie von *E. coli*-Infektionen empfohlen (LITSTER et al., 2009). AmoxiClav ist laut der vorliegenden Studie mit einem Impact-Faktor von 86,4 gut wirksam und wäre daher zur empirischen Therapie geeignet. Allerdings nehmen sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin Beta-Laktam und Methicillin-resistente Bakterien zu. Der Einsatz von Breitspektrumantibiotika steht daher berechtigterweise in der Kritik und es sollten Antibiotika mit einem möglichst engen Wirkspektrum verwendet werden. Fluorchinolone haben als Antibiotika der zweiten Wahl ein relativ breites Wirkspektrum und werden zur Behandlung von Infektionen in der Humanmedizin eingesetzt (MORLEY et al., 2005). Sie sind daher nicht zur empirischen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen geeignet. Sie penetrieren aber das Nierengewebe gut und sind somit zur Therapie von Pyelonephritiden gut geeignet (WEESE et al., 2011).

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitationen. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, waren nicht alle Patientendaten bezüglich Alter, Geschlecht, Vorbericht und klinischen Symptomen verfügbar. Da nicht alle Tiere gleichermaßen untersucht wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass prädisponierende Erkrankungen nicht erkannt beziehungsweise nicht dokumentiert wurden. Bei einem kleinen Teil der Begleiterkrankungen, z. B. perigenitale Dermatitis, lässt sich retrospektiv leider nicht auswerten, ob es sich tatsächlich um einen prädisponierenden Faktor oder um eine Folge der Harnwegsinfektion handelte. Die Kulturen wurden für 48 – 72 Stunden inkubiert. Während die meisten Uropathogene innerhalb einer 18 – 24 stündigen Bebrütungsdauer nachweisbar

sind, haben einige Harnwegsinfektion-auslösende Bakterien, z. B. *Corynebacterium* spp., ein langsames Wachstum (BAILIFF et al., 2005). Es ist daher möglich, dass Infektionen mit langsam-wachsenden Bakterien verpasst wurden. Da es sich hier aber um verhältnismäßig seltene Erreger von Harnwegsinfektionen handelt und nur bakterielle Isolate, die in mehr als zwei Prozent der positiven Urinproben nachweisbar waren, zur Kalkulation der Impact-Faktoren berücksichtigt wurden, ist nicht anzunehmen, dass dies die berechneten Impact-Faktoren maßgeblich beeinflusst hätte. Eine antibiotische Vorbehandlung könnte zu steigenden Resistenzen führen. Da es sich aber nur bei einem kleinen Teil um wiederkehrende Harnwegsinfektionen gehandelt hat und die Impact-Faktoren bei einer ersten Analyse keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, wurde die Vorbehandlung nicht weiter berücksichtigt. Leider war es nicht möglich den Verlauf der Impact-Faktoren aller Antibiotika mit den vorangegangenen zehn Jahren zu vergleichen, da die getesteten Antibiotika über den Zeitraum von 15 Jahren angepasst wurden. Die Bestimmung der MHK ist der Goldstandard bei der Beurteilung von Antibiotikaresistenzen und wurde in dieser retrospektiven Studie leider nicht durchgeführt. Die Bestimmung hätte potentiell die Einteilung der Bakterien in empfindlich, intermediär und resistent beeinflussen können. In der Tiermedizin wird meistens, so auch in dieser Studie, der günstigere Scheibendiffusionstest durchgeführt (BROOKS et al., 2003). Der Durchmesser der Wachstumsinhibitionszonen um die verwendeten Antibiotikaplättchen korreliert invers mit der MHK (AUCOIN, 1990).

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass eine signifikante Bakteriurie bei Katzen häufiger vorliegt als früher angenommen. Die antibiotische Wirksamkeit bei signifikanter Bakteriurie ist über die fünfjährige Studiendauer stabil geblieben und hat sich im Vergleich zu den vorangegangenen zehn Jahren verbessert. Um die gute Wirksamkeit zu erhalten und einer Resistenzentstehung vorzubeugen, ist der restriktive und vernünftige Antibiotikaeinsatz entscheidend. Die antibiotische Therapie sollte grundsätzlich auf den Ergebnissen der Kultur und des Antibiogramms beruhen. Nur in seltenen Fällen ist eine empirische Therapie indiziert und sollte auf regionalen Bakterienprävalenzen und Antibiotikaresistenzen beruhen. Es werden weitere prospektive Studien benötigt, um evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung von Katzen mit subklinischer Bakteriurie zu erstellen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Katzen leiden häufiger an einer signifikanten Bakteriurie als früher angenommen. So haben 8 – 12 % der Tiere mit klinischen Symptomen einer unteren Harnwegserkrankung eine bakterielle Harnwegsinfektion (GERBER et al., 2005; SAEVIK et al., 2011; DORSCH et al., 2014). Zusätzlich liegt, je nach untersuchter Population, bei 0,9 – 28,8 % der Katzen eine subklinische Bakteriurie vor (LITSTER et al., 2009; EGGERTSDOTTIR et al., 2011). Der häufigste isolierte Erreger ist mit 40 – 67 % *E. coli*. Außerdem werden oft Streptokokken (2 – 19 %), Enterokokken (7 – 21 %) und Staphylokokken (8 – 23 %) nachgewiesen (BAILIFF et al., 2006; DORSCH et al., 2015; MARQUES et al., 2016).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Bakterienprävalenzen bei Katzen mit signifikanter Bakteriurie zu dokumentieren und Antibiotikaresistenzen sowie deren Entwicklung über fünf Jahre zu untersuchen. Anschließend wurden die Ergebnisse der Antibiotikawirksamkeiten mit Daten der vorangegangenen zehn Jahre am gleichen Institut verglichen (DORSCH et al., 2015).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass die Wirksamkeiten der untersuchten Antibiotika über die Studienperiode von fünf Jahren weitgehend stabil waren und sich im Vergleich zu den vorangegangenen zehn Jahren verbessert haben. Dies kann durch den vernünftigeren und restriktiveren Antibiotikaeinsatz am Institut erklärt werden.

Um der zunehmenden Resistenzentstehung vorzubeugen, sollte ein Antibiotikum mit möglichst engem Wirkspektrum basierend auf den Ergebnissen der Kultur und des Antibiogramms gewählt werden. Der empirische Antibiotikaeinsatz muss auf spezifische Situationen beschränkt werden. Da Bakterienprävalenzen und Antibiotikaresistenzen regional sehr unterschiedlich sind, sollten für den empirischen Antibiotikaeinsatz aktuelle und regionale Richtlinien basierend auf lokalen Prävalenzen und Resistenzen erstellt werden. Die Berechnung von Impact-Faktoren kann hierbei helfen.

Es ist entscheidend, zwischen Patienten mit Harnwegsinfektion und Patienten mit subklinischer Bakteriurie zu unterscheiden. Um evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung der subklinischen Bakteriurie der Katze zu erstellen, werden prospektive Studien benötigt.

VI. SUMMARY

Significant bacteriuria has a noticeably higher prevalence than previously thought. Eight to twelve per cent of cats with clinical signs of lower urinary tract disease have a urinary tract infection. (GERBER et al., 2005; SAEVIK et al., 2011; DORSCH et al., 2014). Furthermore, 0.9 – 28.8 % of cats have subclinical bacteriuria (LITSTER et al., 2009; EGGERTSDOTTIR et al., 2011). The most commonly isolated pathogen in feline urine was *E. coli*, which rates of 40 – 67 % of the bacteria in positive cultures. Other frequently isolated microorganisms are *Streptococcus* spp. (2 – 19 %), *Enterococcus* spp. (7 – 21 %) and *Staphylococcus* spp. (8 – 23 %) (BAILIFF et al., 2008; MARTINEZ-RUZAFÁ et al., 2012; DORSCH et al., 2015; MARQUES et al., 2016).

The aim of this retrospective study was to investigate the prevalence of bacterial species in cats with significant bacteriuria and to examine their antimicrobial susceptibilities as well as their development over a five-year period. Additionally, the results were compared to the results of an earlier study, which investigated bacterial prevalence rates in cats with positive urine cultures and their antimicrobial resistance during the previous ten years at the same institution (DORSCH et al., 2015).

Results of this retrospective study showed, that antimicrobial susceptibilities remained relatively stable over the study period of five years and increased compared to the previous ten years. This could be explained by the more rational and restrictive use of antimicrobials in the respective hospital.

To maintain and improve susceptibilities for commonly used antimicrobials, results of urine culture and susceptibility testing should be awaited and antimicrobials with a narrow spectrum of activity should be used. Empirical treatment is rarely indicated. As bacterial prevalence and antimicrobial resistance have strong regional differences, empirical treatment should be based on location-specific bacterial prevalence rates and antimicrobial resistance patterns. Impact Factors are a helpful tool in these situations. It is important to differentiate between cats with urinary tract infection and subclinical bacteriuria. However, further prospective studies are needed to detect, whether cats with subclinical bacteriuria should be treated.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Alamuri P, Eaton KA, Himpsl SD, Smith SN, Mobley HL. Vaccination with proteus toxic agglutinin, a hemolysin-independent cytotoxin in vivo, protects against *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *Infect Immun* 2009; 77: 632-41.

Alamuri P, Löwer M, Hiss JA, Himpsl SD, Schneider G, Mobley HL. Adhesion, invasion, and agglutination mediated by two trimeric autotransporters in the human uropathogen *Proteus mirabilis*. *Infect Immun* 2010; 78: 4882-94.

Albasan H, Lulich JP, Osborne CA, Lekcharoensuk C, Ulrich LK, Carpenter KA. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 176-9.

Allison C, Coleman N, Jones PL, Hughes C. Ability of *Proteus mirabilis* to invade human urothelial cells is coupled to motility and swarming differentiation. *Infect Immun* 1992; 60: 4740-6.

Armbruster CE, Mobley HL, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus* 2018; 8

Aucoin D. Rational approaches to the treatment of first time, relapsing, and recurrent urinary tract infections. *Probl Vet Med* 1990; 2: 290-7.

Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA* 1993; 270: 1971-4.

Bailiff N, Westropp J, Sykes J, Nelson R, Kass P. Comparison of urinary tract infections in cats presenting with lower urinary tract signs and cats with chronic kidney disease, hyperthyroidism, and diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 649-6.

Bailiff NL, Westropp JL, Jang SS, Ling GV. *Corynebacterium urealyticum* urinary tract infection in dogs and cats: 7 cases (1996–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1676-80.

Bailiff NL, Nelson RW, Feldman EC, Westropp JL, Ling GV, Jang SS, Kass PH. Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 850-5.

Bailiff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD, Kass PH. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol* 2008; 37: 317-22.

Ball KR, Rubin JE, Chirino-Trejo M, Dowling PM. Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002-2007. *Can Vet J* 2008; 49: 985-90.

Barsanti J, Blue J, Edmunds J. Urinary tract infection due to indwelling bladder catheters in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 187: 384-8.

Barsanti JA. Genitourinary Infections. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Greene CE, ed. St. Louis: Saunders 2006: 935-61.

Bartges JW. Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 923-33.

Bartges JW. Bacterial urinary tract infections-simple and complicated. *Vet Med* 2005; 100: 224-32.

Bass M, Howard J, Gerber B, Messmer M. Retrospective study of indications for and outcome of perineal urethrostomy in cats. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 227-31.

Biegen VR, Slusser PG, Fischetti AJ, Geist MR. Successful treatment of encrusted cystitis associated with *Staphylococcus pseudintermedius* infection in the urinary bladder of a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 242: 798-802.

Blanco L, Bartges J. Understanding and eradicating bacterial urinary tract infections. *Vet Med* 2001; 96: 776-90.

Blondeau JM, Tillotson GS. Formula to help select rational antimicrobial therapy (FRAT): its application to community- and hospital-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 145-50.

Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 314-25.

Briscoe KA, Barrs VR, Lindsay S, Hoffmann KL, Cockwill KR, Muscatello G, Beatty JA. Encrusting cystitis in a cat secondary to *Corynebacterium urealyticum* infection. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 972-7.

Brogeden RN, Speight TM, Avery GS. Amoxycillin: A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1975; 9: 88-140.

Brooks MB, Morley PS, Dargatz DA, Hyatt DR, Salman M, Akey BL. Survey of antimicrobial susceptibility testing practices of veterinary diagnostic laboratories in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 168-73.

Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 302-5.

Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012; 55: 771-7.

Chaudhry A, Stone WJ, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 180-3.

Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, Looke D, Barton M, Gottlieb T. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1453-60.

Choi J, Jang J, Choi H, Kim H, Yoon J. Ultrasonographic features of pyonephrosis in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51: 548-53.

Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 4555-8.

Cohn LA, Gary AT, Fales WH, Madsen RW. Trends in fluoroquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. *J Vet Diagn Invest* 2003; 15: 338-43.

Coker C, Poore CA, Li X, Mobley HL. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *Microb Infect* 2000; 2: 1497-505.

Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004; 93: 1262-6.

Corgozinho KB, de Souza HJ, Pereira AN, Belchior C, da Silva MA, Martins MC, Damico CB. Catheter-induced urethral trauma in cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 481-6.

Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, Autorino R. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Euro Urol* 2011; 59: 645-51.

Davies N, Williams JH. Emphysematous cystitis in a non-diabetic cat. *J S Afr Vet Assoc* 1993; 64: 162-4.

Delille M, Fröhlich L, Müller RS, Hartmann K, Dorsch R. Efficacy of intravesical pentosan polysulfate sodium in cats with obstructive feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 492-500.

Dorsch R, Remer C, Sauter-Louis C, Hartmann K. Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014; 42: 231-9.

Dorsch R, von Vopelius-Feldt C, Wolf G, Straubinger RK, Hartmann K. Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period. *Vet Rec* 2015; 176: 201.

Dorsch R, von Vopelius-Feldt C, Wolf G, Mueller RS, Straubinger RK, Hartmann K. Urinary tract infections in cats. Prevalence of comorbidities and bacterial species, and determination of antimicrobial susceptibility to commonly used antimicrobial agents. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2016; 44: 227-36.

Edén CS, Jodal U, Hanson L, Lindberg U, Åkerlund AS. Variable adherence to normal human urinary-tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary-tract infection. *Lancet* 1976; 308: 490-2.

Eggertsdottir AV, Saevik BK, Halvorsen I, Sorum H. Occurrence of occult bacteriuria in healthy cats. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 800-3.

Freitag T, Squires R, Schmid J. Naturally occurring bacteriophages lyse a large proportion of canine and feline uropathogenic *Escherichia coli* isolates in vitro. *Res Vet Sci* 2008; 85: 1-7.

Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 135-47.

Gerber B, Boretta FS, Kley S, Luluha P, Muller C, Sieber N, Unterer S, Wenger M, Fluckiger M, Glaus T, Reusch CE. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 571-7.

Gibson J, Morton J, Cobbold R, Filippich L, Trott D. Risk factors for multidrug-resistant *Escherichia coli* rectal colonization of dogs on admission to a veterinary hospital. *Epidem Infect* 2011; 139: 197-205.

Gibson JS, Morton JM, Cobbold RN, Sidjabat HE, Filippich LJ, Trott DJ. Multidrug-resistant *E. coli* and enterobacter extraintestinal infection in 37 dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 844-50.

Grauer GF. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 581-96.

Greenwood D, Slack R. The antibacterial activity of hexamine (methenamine), hexamine hippurate and hexamine mandelate. *Infection* 1981; 9: 223-7.

Griffin D, Gregory C. Prevalence of bacterial urinary tract infection after perineal urethrostomy in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 681-4.

Griffith DP, Musher Dá, Itin C. Urease. The primary cause of infection-induced urinary stones. *Invest Urol* 1976; 13: 346-50.

Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JG, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, Andrajati R, Monnet DL, Cunney R, Di Matteo A. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 452.

Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 321-32.

Gunn-Moore D, Shenoy C. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 219-25.

Gupta K, Chou M, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton A. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007; 177: 2357-60.

Guyer DM, Gunther IV NW, Mobley HL. Secreted proteins and other features specific to uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2001; 183: S32-S5.

Hernandez J, Bota D, Farbos M, Bernardin F, Ragetly G, Médaille C. Risk factors for urinary tract infection with multiple drug-resistant *Escherichia coli* in cats. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 75-81.

Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence* 2012; 3: 421-33.

Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, Samadpour M, Stamm WE. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000; 343: 992-7.

Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard A-B, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne J-P. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 94.

Hugonnard M, Chalvet-Monfray K, Dernis J, Pouzot-Nevoret C, Barthelemy A, Vialard J, Goy-Thollot I. Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 843-8.

Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart C, Darouiche R. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000; 163: 872-7.

Hutchins R, Bailey C, Jacob M, Harris T, Wood M, Saker K, Vaden S. The effect of an oral probiotic containing lactobacillus, bifidobacterium, and bacillus species on the vaginal microbiota of spayed female dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1368-71.

Huttner B, Harbarth S, Nathwani D. Success stories of implementation of antimicrobial stewardship: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 954-62.

Ihrke P, Norton A, Ling G, Stannard A. Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 43-6.

Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane library* 2012; 10: CD001321.

Jin Y, Lin D. Fungal urinary tract infections in the dog and cat: a retrospective study (2001–2004). *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41: 373-81.

Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 111: 906-17.

Johnson JR, Clabots C. Sharing of virulent *Escherichia coli* clones among household members of a woman with acute cystitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e101-e8.

Johnson JR, Owens K, Gajewski A, Clabots C. *Escherichia coli* colonization patterns among human household members and pets, with attention to acute urinary tract infection. *J Infect Dis* 2008a; 197: 218-24.

Johnson JR, Clabots C, Kuskowski MA. Multiple-host sharing, long-term persistence, and virulence of *Escherichia coli* clones from human and animal household members. *J Clin Microbiol* 2008b; 46: 4078-82.

Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. In: Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition: American Society of Microbiology 2015: 1253-73.

Kietzmann M, Niedorf F, Kramer S, Hoffmann M, Schneider M, Valle M, Pankow R. Plasma and urine concentrations of marbofloxacin following single subcutaneous administration to cats. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 2011; 124: 83-8.

Klausner J, Osborne C, Stevens J. Clinical evaluation of commercial reagent strips for detection of significant bacteriuria in dogs and cats. Am J Vet Res 1976; 37: 719-22.

Köves B, Cai T, Veeratterapillay R, Pickard R, Seisen T, Lam TB, Yuan CY, Bruyere F, Wagenlehner F, Bartoletti R. Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. Euro Urol 2017; 72: 865-8.

Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol 2014; 32: 79-84.

Kruger J, Osborne C, Goyal S, Pomeroy K, O'Brien T. Clinicopathologic and pathologic findings of herpesvirus-induced urinary tract infection in conventionally reared cats. Am J Vet Res 1990; 51: 1649-55.

Kruger JM, Osborne CA. The role of viruses in feline lower urinary tract disease. J Vet Intern Med 1990; 4: 71-8.

Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, Wickstrom SL, Johnston GR, Fletcher TF, Brown PA. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. J Am Vet Med Assoc 1991; 199: 211-6.

Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 1966; 274: 1155-61.

Lane M, Mobley H. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney Int* 2007; 72: 19-25.

Lederer R, Rand J, Jonsson N, Hughes I, Morton J. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *Vet J* 2009; 179: 254-8.

Lees G, Simpson R, Green R. Results of analyses and bacterial cultures of urine specimens obtained from clinically normal cats by three methods. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 449-54.

Lees G, Rogers K. Treatment of urinary tract infections in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 648-52.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1429-35.

Léveillé R. Ultrasonography of urinary bladder disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28: 799-821.

Lindberg U. Asymptomatic bacteriuria in school girls. *Acta Paediatr* 1975; 64: 718-24.

Ling GV. Urinary tract infections. In: *Lower urinary tract diseases of dogs and cats*. Ling GV, ed. St. Louis: 1995: 116-28.

Ling GV, Norris CR, Franti CE, Eisele PH, Johnson DL, Ruby AL, Jang SS.

Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969–1995). *J Vet Intern Med* 2001; 15: 341-7.

Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven H, Huber J, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 192-5.

Lipsky BA. Urinary Tract Infections in Men Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 138-50.

Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Trott DJ. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Vet Microbiol* 2007; 121: 182-8.

Litster A, Moss S, Platell J, Trott DJ. Occult bacterial lower urinary tract infections in cats-urinalysis and culture findings. *Vet Microbiol* 2009; 136: 130-4.

Litster A, Thompson M, Moss S, Trott D. Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem. *Vet J* 2011; 187: 18-22.

Lund HS, Krøntveit RI, Halvorsen I, Eggertsdóttir AV. Evaluation of urinalyses from untreated adult cats with lower urinary tract disease and healthy control cats: predictive abilities and clinical relevance. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 1086-97.

Lund HS, Skogtun G, Sorum H, Eggertsdottir AV. Antimicrobial susceptibility in bacterial isolates from Norwegian cats with lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 507-15.

Mabbett AN, Ulett GC, Watts RE, Tree JJ, Totsika M, Cheryl-lynn YO, Wood JM, Monaghan W, Looke DF, Nimmo GR. Virulence properties of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2009; 299: 53-63.

Marques C, Gama LT, Belas A, Bergstrom K, Beurlet S, Briend-Marchal A, Broens EM, Costa M, Criel D, Damborg P, van Dijk MA, van Dongen AM, Dorsch R, Espada CM, Gerber B, Kritsepi-Konstantinou M, Loncaric I, Mion D, Misic D, Movilla R, Overesch G, Perreten V, Roura X, Steenbergen J, Timofte D, Wolf G, Zanoni RG, Schmitt S, Guardabassi L, Pomba C. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet Res* 2016; 12: 213.

Martinez I, Mattoon JS, Eaton KA, Chew DJ, DiBartola SP. Polypoid cystitis in 17 dogs (1978–2001). *J Vet Intern Med* 2003; 17: 499-509.

Martinez M, McDermott P, Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet J* 2006; 172: 10-28.

Martinez-Ruzafa I, Kruger JM, Miller R, Swenson CL, Bolin CA, Kaneene JB. Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 729-40.

Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 124-32.

Mayrer AR, Andriole VT. Urinary tract antiseptics. *Med Clin North Am* 1982; 66: 199-208.

McLaughlin SP, Carson CC. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am* 2004; 88: 417-29.

Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *JAMA Intern Med* 2006; 166: 2222-7.

Michaels E, Chmiel J, Plotkin B, Schaeffer A. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983; 11: 97-102.

Mobley H, Belas R, Lockatell V, Chippendale G, Trifillis AL, Johnson DE, Warren JW. Construction of a flagellum-negative mutant of *Proteus mirabilis*: effect on internalization by human renal epithelial cells and virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1996; 64: 5332-40.

Mohammed MA, Alnour TM, Shakurfo OM, Aburass MM. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection in Messalata Central Hospital, Libya. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9: 771-6.

Molstad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G, Lundborg CS, Soderstrom A, Torell E, Cars O. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 125-32.

Morley PS, Apley MD, Besser TE, Burney DP, Fedorka-Cray PJ, Papich MG, Traub-Dargatz JL, Weese JS. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 617-29.

Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002; 4: 257-71.

Neu HC, Winshell EB. In vitro antimicrobial activity of 6(D(-)-amino-p-hydroxyphenylacetamido) penicillanic acid, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 10: 407-10.

Nickel JC, Downey J, Costerton J. Movement of *Pseudomonas aeruginosa* along catheter surfaces: A mechanism in pathogenesis of catheter-associated infection. *Urology* 1992; 39: 93-8.

Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 367-94.

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643-54.

Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 Suppl 1: 42-8.

Nicolle LE. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 423-36.

Nicolle LE. The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *Pathogens* 2016; 5: 2.

Noli C, Koeman JP, Willemse T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet Q* 1995; 17: 123-8.

Normand E, Gibson N, Reid S, Carmichael S, Taylor D. Antimicrobial-resistance trends in bacterial isolates from companion-animal community practice in the UK. *Prev Vet Med* 2000; 46: 267-78.

North C, Kruger J, Venta P, Miller J, Rosenstein D, Randall E, White B, Fitzgerald S. Congenital Ureteral Ectopia in Continent and Incontinent-Related Entlebucher Mountain Dogs: 13 Cases (2006–2009). *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1055-62.

O'Neil E, Horney B, Burton S, Lewis PJ, MacKenzie A, Stryhn H. Comparison of wet-mount, Wright-Giemsa and Gram-stained urine sediment for predicting bacteriuria in dogs and cats. *Can Vet J* 2013; 54: 1061.

Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 33-8.

Padilla J, Osborne C, Ward G. Effects of storage time and temperature on quantitative culture of canine urine. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 178: 1077-81.

Papich MG. Antimicrobial susceptibility testing for feline urinary tract isolates. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 183-4.

Parsons C. Prevention of urinary tract infection by the exogenous glycosaminoglycan sodium pentosanpolysulfate. *J Urol* 1982; 127: 167-9.

Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141: 54-7.

Pomba C, Endimiani A, Rossano A, Saial D, Couto N, Perreten V. First report of OXA-23-mediated carbapenem resistance in sequence type 2 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with urinary tract infection in a cat. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1267-8.

Prahl A, Guptill L, Glickman NW, Tetrick M, Glickman LT. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 351-8.

Pressler BM, Vaden SL, Lane IF, Cowgill LD, Dye JA. *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 263-70.

Puchot ML, Cook AK, Pohlit C. Subclinical bacteriuria in cats: prevalence, findings on contemporaneous urinalyses and clinical risk factors. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 1238-44.

Quint HJ, Drach GW, Rappaport WD, Hoffmann C. Emphysematous cystitis: a review of the spectrum of disease. *J Urol* 1992; 147: 134-7.

Raab O, Béraud R, Tefft KM, Muckle CA. Successful treatment of *Corynebacterium urealyticum* encrusting cystitis with systemic and intravesical antimicrobial therapy. *Can Vet J* 2015; 56: 471.

Reyes K, Bardossy AC, Zervos M. Vancomycin-Resistant Enterococci: Epidemiology, Infection Prevention, and Control. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 953-65.

Root C, Scott R. Emphysematous cystitis and other radiographic manifestations of diabetes mellitus in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1971; 158: 721.

Sabbuba N, Mahenthiralingam E, Stickler D. Molecular epidemiology of *Proteus mirabilis* infections of the catheterized urinary tract. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4961-5.

Saevik BK, Trangerud C, Ottesen N, Sorum H, Eggertsdottir AV. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 410-7.

Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med* 1999; 159: 800-8.

Saunders A, Bartges J, Bemis D, Bryant M, Duckett R. Evaluation of blood agar plates and incandescent lighting for aerobic bacterial urine cultures. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 379.

Schaeffer AJ. What do we know about the urinary tract infection-prone individual? *J Infect Dis* 2001; 183: S66-S9.

Schaer M, Ackerman N, Ellison G, Spencer C. Bilateral pyonephrosis, hydroureter, renal failure, and urethral obstruction in a cat. *Fel Pract* 1992; 20: 19-23.

Schilling JD, Mulvey MA, Hultgren SJ. Structure and function of *Escherichia coli* type 1 pili: new insight into the pathogenesis of urinary tract infections. *J Infect Dis* 2001; 183: S36-S40.

Seguin MA, Vaden SL, Altier C, Stone E, Levine JF. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989–1999). *J Vet Intern Med* 2003; 17: 622-31.

Sharland M, Kendall H, Yeates D, Randall A, Hughes G, Glasziou P, Mant D. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *Br Med J* 2005; 331: 328-9.

Siqueira AK, Ribeiro MG, Leite DdS, Tiba MR, de Moura C, Lopes MD, Prestes NC, Salerno T, da Silva AV. Virulence factors in *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infection and pyometra cases and from feces of healthy dogs. *Res Vet Sci* 2009; 86: 206-10.

Smee N, Grauer G, Schermerhorn T. Investigations Into The Effect Of Cranberry Extract On Bacterial Adhesion To Canine Uro-epithelial Cells. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 716.

Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, Millar MA, Mihara G, Lowery YC. Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1974; 291: 1159-63.

Stamm WE. Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Ann Intern Med* 1975; 82: 386-90.

Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKEVITT M, Turck M, Holmes KK. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1980; 92: 770-5.

Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1212-7.

Stenske KA, Bemis DA, Gillespie BE, Oliver SP, Draughon FA, Matteson KJ, Bartges JW. Prevalence of urovirulence genes *cnf*, *hlyD*, *sfa/foc*, and *papGIII* in fecal *Escherichia coli* from healthy dogs and their owners. *Am J Vet Res* 2009; 70: 1401-6.

Stiffler KS, Stevenson M, Sanchez S, Barsanti JA, Hofmeister E, Budsberg SC. Prevalence and characterization of urinary tract infections in dogs with surgically treated type 1 thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *Vet Surg* 2006; 35: 330-6.

Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol* 2010; 184: 179-85.

Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 513-29.

Svensson E, Haaijer-ruskamp FM, Lundborg CS. Self-medication with antibiotics in a Swedish general population. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 450-2.

Swenson CL, Boisvert AM, Gibbons-Burgener SN, Kruger JM. Evaluation of modified Wright-staining of dried urinary sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in cats. *Vet Clin Pathol* 2011; 40: 256-64.

Sykes JEW, Jodi L. Bacterial Infection of the Genitourinary Tract. In: *Canine and Feline Infectious Diseases*. Sykes JE, ed. St. Louis: Saunders 2013: 871-85.

Tay H, Parsons CL, Stein PC. Electrophysiologic monitoring of the effects of soluble virulence factors produced by *Escherichia coli* infection in urine. *Urology* 1996; 48: 389-92.

Teske E, Naan EC, Van Dijk E, Van Garderen E, Schalken J. Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 251-5.

Thilagar S, Vinta W, Heng H, Aisah S, Khairani-Bejo S. What is your diagnosis? Small intestinal and colonic obstruction: emphysematous pyometra. *J Small Anim Pract*: 687-8.

Thompson MF, Totsika M, Schembri MA, Mills PC, Seton EJ, Trott DJ. Experimental colonization of the canine urinary tract with the asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972. *Vet Microbiol* 2011; 147: 205-8.

Thompson MF, Schembri MA, Mills PC, Trott DJ. A modified three-dose protocol for colonization of the canine urinary tract with the asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972. *Vet Microbiol* 2012; 158: 446-50.

Vejborg RM, Hancock V, Schembri MA, Klemm P. Comparative genomics of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infections. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 3268-78.

Vraneš J, Kružić V, Šterk-Kuzmanović N, Schoenwald S. Virulence characteristics of *Escherichia coli* strains causing asymptomatic bacteriuria. *Infection* 2003; 31: 216-20.

Wagner S, Gally DL, Argyle SA. Multidrug-resistant *Escherichia coli* from canine urinary tract infections tend to have commensal phylotypes, lower prevalence of virulence determinants and ampC-replicons. *Vet Microbiol* 2014; 169: 171-8.

Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 691-5.

Wallius BM, Tidholm AE. Use of pentosan polysulphate in cats with idiopathic, non-obstructive lower urinary tract disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 409-12.

Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982; 146: 719-23.

Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Hillier A, Lloyd DH, Papich MG, Rankin SC, Turnidge JD, Sykes JE. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Vet Med Int* 2011; 2011: 263768.

Wellens A, Garofalo C, Nguyen H, Van Gerven N, Slättegård R, Hernalsteens J-P, Wyns L, Oscarson S, De Greve H, Hultgren S. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PloS one* 2008; 3: e2040.

White JD, Stevenson M, Malik R, Snow D, Norris JM. Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 459-65.

White JD, Cave NJ, Grinberg A, Thomas DG, Heuer C. Subclinical Bacteriuria in Older Cats and its Association with Survival. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 1824-9.

Wolfe TM, Hostutler RA, Chew DJ, McLoughlin MA, Eaton KA. Surgical management of diffuse polypoid cystitis using submucosal resection in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010; 46: 281-4.

Youmans GP, Liebling J, Lyman R. The bactericidal action of prostatic fluid in dogs. *J Infect Dis* 1938: 117-21.

Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 316-22.

VIII.DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei meinem beruflichen Werdegang und der Erstellung meiner Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch. Liebe Rossi, Danke, dass du schon zu einem ganz frühen Zeitpunkt an mich geglaubt und mich immer unterstützt hast – ohne dich wäre vieles ganz anders (und sicher nicht besser) gekommen. Ich bin sehr stolz darauf, deine erste Doktorandin zu sein! Ein großes Dankeschön an die Leiterin unserer Klinik Prof. Dr. Katrin Hartmann. Liebe Katrin, vielen Dank für die Ermöglichung dieser Arbeit, dein Vertrauen, deine konstruktive Anleitung und nicht zuletzt für die wunderbare Zeit an der Medizinischen Kleintierklinik. Vielen Dank an Dr. René Dörfelt. Lieber René, auch wenn du nicht unmittelbar an der Entstehung meiner Doktorarbeit beteiligt warst, bist du einer der Menschen, die mich in den letzten Jahren am meisten unterstützt und gefördert haben. Ich habe viel von dir gelernt, Danke!

Ebenso gilt mein Dank Priv.-Doz. Dr. Sven Reese, der mir bei der statistischen Auswertung eine große und geduldige Hilfe war. Vielen Dank an Dr. Georg Wolf für die fachliche Unterstützung und das zur Verfügung stellen der Daten – völlig egal zu welcher Tageszeit.

Von ganzem Herzen danke ich meiner lieben Familie. Ihr ermöglicht mir durch eure uneingeschränkte Unterstützung und starken Rückhalt, meine Träume zu verwirklichen. Danke, dass ihr immer an mich glaubt und ich mich auf euch verlassen kann. Ihr seid die Besten! Ein ganz herzlicher Dank an meinen großartigen Mann Robert. Danke für dein unendliches Verständnis, deine immerwährende Geduld, deine Zuversicht und Liebe. Gemeinsam können wir alles schaffen! Danke auch an meine Katzen Mia und Ori. Ihr sorgt dafür, dass ich nie lange schlafe und dadurch produktiv bleibe.

Danke an meine Kollegen, Freunde und Begleiter. Ihr macht jeden Tag besonders!